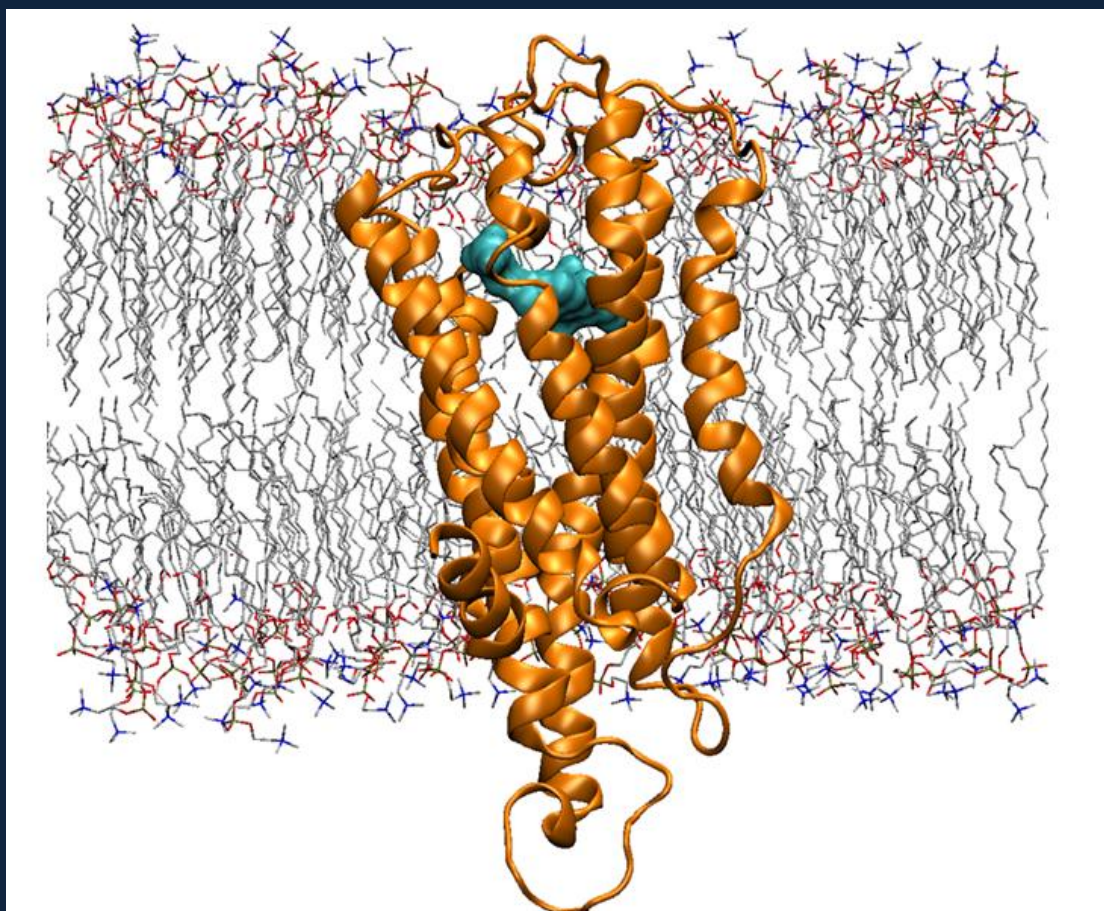


CHIMICA FARMACEUTICA: FARMACI SISTEMICI

dalle lezioni del prof. Ettore Novellino



A cura di
Francesca Aiardo Esposito
Mariapaola Camera
Roberto Colonna
Ilario Sepe

CHIMICA FARMACEUTICA: FARMACI SISTEMICI

dalle lezioni del prof. Ettore Novellino

A cura di
Francesca Aiardo Esposito
Mariapaola Camera
Roberto Colonna
Ilario Sepe

Lasciate che le molecole vi parlino

SOMMARIO

CHIMICA FARMACEUTICA: FARMACI SISTEMICI
dalle lezioni del prof. Ettore Novellino

Capitolo Primo <i>Chimica farmaceutica</i>	1
Capitolo Secondo <i>Il recettore</i>	13
Capitolo Terzo <i>Il farmacoforo</i>	43
Capitolo Quarto <i>Sedativi ipnotici</i>	63
Capitolo Quinto <i>Antiepilettici</i>	103
Capitolo Sesto <i>Anestetici locali</i>	131
Capitolo Settimo <i>Calcio antagonisti</i>	149
Capitolo Ottavo <i>Antiarritmici</i>	169
Capitolo Nono <i>Farmaci usati nello scompenso cardiaco</i>	193
Capitolo Decimo <i>Farmaci antianginosi</i>	211
Capitolo Undicesimo <i>Farmaci attivi sul sistema renina angiotensina</i>	237
Capitolo Dodicesimo <i>FANS</i>	267

Capitolo Tredicesimo <i>FAS</i>	311
Capitolo Quattordici <i>Analgesici narcotici</i>	325
Capitolo Quindicesimo <i>Agonisti e antagonisti adrenergici</i>	367
Capitolo Sedicesimo <i>Farmaci che agiscono sulla trasmissione colinergica</i>	405
Capitolo Diciassettesimo <i>Farmaci attivi sul sistema istaminergico</i> <i>Farmaci antiulcera</i>	433
Capitolo Diciottesimo <i>Diuretici</i>	477
Capitolo Diciannovesimo <i>Neurolettici</i>	501
Capitolo Ventesimo <i>Antidepressivi</i>	527
Capitolo Ventunesimo <i>Antiparkinsoniani</i>	561
Capitolo Ventiduesimo <i>Stimolanti del Sistema Nervoso Centrale</i>	589
Capitolo Ventitreesimo <i>Ipolipidemizzanti</i>	611
Capitolo Ventiquattresimo <i>Antiemcranici</i>	651
Capitolo Venticinquesimo <i>Antiemetici</i>	671
Capitolo Ventiseiesimo <i>Anestetici generali</i>	683

Capitolo Ventisettesimo <i>Antidiabetici</i>	705
Capitolo Ventottesimo <i>Antiobesità</i>	755
Indice	769

Capitolo Primo

Chimica farmaceutica

PUNTI CHIAVE

- ✓ La chimica farmaceutica è una disciplina che si occupa della scoperta, dello sviluppo, dell'identificazione e dell'interpretazione del meccanismo di azione a livello molecolare di composti biologicamente attivi.
 - ✓ L'equilibrio omeostatico è il risultato del funzionamento coordinato di tutti gli organi al fine di garantire nel tempo una relativa stabilità interna delle proprietà chimico-fisiche di un organismo vivente, anche al variare delle condizioni esterne. Quando questo equilibrio si altera significa che un organo o un tessuto non riescono più a funzionare in sincronia con gli altri. Tale alterazione è il risultato di un non corretto funzionamento metabolico ed è definito *scostamento*.
 - ✓ Studiare un determinato fenomeno in termini di equilibrio omeostatico vuole dire analizzare le origini dello scostamento. Il primo grado dell'indagine è effettuato a livello dell'organo; se questa non si rivela sufficiente, è necessario scendere a livello tissutale e, eventualmente, anche a livello cellulare.
 - ✓ L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce *farmaco* una sostanza o un prodotto capace di modificare o esaminare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio del paziente. Un farmaco è caratterizzato da un effetto principale, che è l'effetto terapeutico, e dagli effetti collaterali, che possono essere, a secondo dei casi, di minore o di elevata entità.
-

1.1 INTRODUZIONE

Un modello su cui può essere basato e sviluppato un corso di chimica farmaceutica è quello di affrontare le malattie derivanti da agenti patogeni esterni che possono essere debellate eliminando la presenza degli stessi, responsabili delle alterazioni metaboliche tipiche. Questo tipo di approccio è definito col termine di chemioterapia, ed è rivolto a ristabilire l'equilibrio omeostatico dell'individuo previa eliminazione dell'agente patogeno esterno.

Un altro modello è invece basato sul mantenimento dell'equilibrio omeostatico all'interno dell'organismo vivente. In altre parole, è analizzata la genesi di ogni singola patologia a livello biochimico, la modalità in cui l'equilibrio omeostatico è stato compromesso e l'individuazione del ligando endogeno responsabile della suddetta alterazione. Dopo aver individuato il ligando endogeno, sarà descritta la molecola capace di mimarlo e il processo chimico per sintetizzarla e conferirle quelle caratteristiche affinché essa arrivi sul sito di interazione. Infine, saranno esaminate le logiche per scegliere quali sostituenti inserire sulla molecola per regolarne la farmacocinetica e la farmacodinamica.

1.2 L'EQUILIBRIO OMEOSTATICO

L'espressione *equilibrio omeostatico* descrive il funzionamento coordinato di tutti gli organi per garantire, nel tempo, una relativa stabilità interna delle proprietà chimico-fisiche di un organismo vivente, anche al variare delle condizioni esterne. L'organo – che, non a caso, deriva etimologicamente dalla parola greca *εργων*, affine a sua volta a *εργον*, vale a dire *opera* – è un'unità anatomica, fisiologica e funzionale costituita da diversi tipi di tessuti associati per svolgere specifiche funzioni.

Quando un organismo è in una condizione di equilibrio omeostatico, l'individuo non accusa nessun sintomo; quando, invece, questo equilibrio si altera, significa che un organo o un tessuto

non riescono più a funzionare in sincronia con gli altri e si manifestano sintomatologie che indicano la presenza di un problema.

Tale alterazione è il risultato di un non corretto funzionamento metabolico ed è definito con il termine *scostamento*; lo scostamento è misurato per gradazione: scostamento di piccolo grado o di un grado maggiore.

Analizzare un determinato fenomeno in termini di equilibrio omeostatico vuole dire analizzare le origini dello scostamento. Il primo livello di questa indagine si effettua a livello dell'organo; se non si rivela sufficiente, è necessario "scendere" a livello tissutale e, eventualmente, anche a livello cellulare.

Da un punto di vista farmaceutico, l'obiettivo è capire il tipo di alterazioni che si verificano in un equilibrio omeostatico e, parallelamente, approfondire in che modo le varie classi di farmaci riescano a intervenire sul controllo fisiologico di un organo. Pertanto, è prioritario comprendere bene cosa avvenga in termini biochimici quando, per esempio, duole un braccio, poiché sarà sempre su una base biochimica che si interverrà per minimizzare o annullare questo sintomo. Il ripristino dell'equilibrio omeostatico originario è infatti la risultante di un processo chimico: ossia è possibile adottare dei sistemi che, mimando ciò che accade fisiologicamente, sono in grado di riportare un'alterazione all'interno del range di riferimento. Sicché, conoscendo i meccanismi biochimici e le molecole che si attivano in queste situazioni, è possibile intervenire in modo artificiale senza dover aspettare che ciò avvenga, con tempistiche molto più lunghe, in modo naturale. In sintesi, mediante una sostanza esogena (esterna all'organismo), che però imita l'azione di una sostanza endogena (interna all'organismo), si può riequilibrare in tempi più brevi uno stato alterato. Naturalmente, affinché una sostanza esterna si comporti come una interna, è necessario che abbia una struttura simile all'agente endogeno che imita.

Questa similitudine tra sostanze endogene ed esogene è un aspetto cruciale del processo farmaceutico, poiché quando si conosce la struttura chimica di un agente endogeno, si possiedono di fatto le coordinate per sintetizzare un farmaco.

PER CAPIRCI MEGLIO

L'equilibrio omeostatico. Un esempio

Un tipico esempio per comprendere cosa sia l'equilibrio omeostatico è il modo in cui reagisce un essere umano ai cambiamenti di temperatura dell'ambiente esterno. Quando fuori c'è una determinata temperatura, superiore o inferiore rispetto a quella del corpo, l'organismo, sudando o tremando, diminuisce o incrementa la propria temperatura interna in modo da mantenerla costante all'interno di un certo range.

1.3 IL FARMACO

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si definisce farmaco una sostanza o un prodotto usato per modificare o esaminare funzioni fisiologiche o stati patologici, a beneficio del paziente.

I farmaci, in generale, agiscono legandosi ai **recettori**, così da mettere in moto una catena di eventi biochimici, i quali producono, a loro volta, una serie di effetti farmacologici. Il recettore è una macromolecola biologica a cui un ligando si lega per dare inizio ai propri effetti.

PER CAPIRCI MEGLIO

Recettore. Alcune definizioni

- 1) Un recettore è una macromolecola caratterizzata da aree chemiorecetttrici specifiche.
- 2) La specificità del sito recettoriale è geneticamente determinata per una particolare molecola endogena, come pure geneticamente fissata è la sua funzione.
- 3) L'interazione con agonisti, siano essi endogeni o farmaci, causa una specifica perturbazione e un cambio conformazionale, che dà inizio a una catena di eventi che producono una risposta biologica.

Il legame farmaco-recettore può essere di due diverse tipologie:

1. **Reversibile**, in cui l'interazione farmaco-recettore è data da legami deboli (per esempio, legami a idrogeno, interazioni idrofobiche, eccetera).
2. **Irreversibile**, in cui l'interazione farmaco-recettore è data da legami covalenti (per esempio l'acido acetilsalicilico acetila irreversibilmente l'enzima COX-1).

È importante sottolineare che nel caso di legami reversibili, le molecole libere del recettore e le molecole libere del farmaco sono in equilibrio dinamico. Mentre nel caso di legami irreversibili, l'effetto della molecola si esaurisce solo quando sono sintetizzati nuovi recettori. Inoltre, per poter ottenere una certa risposta biologica è necessario che il farmaco giunga al sito d'azione in concentrazioni adeguate.

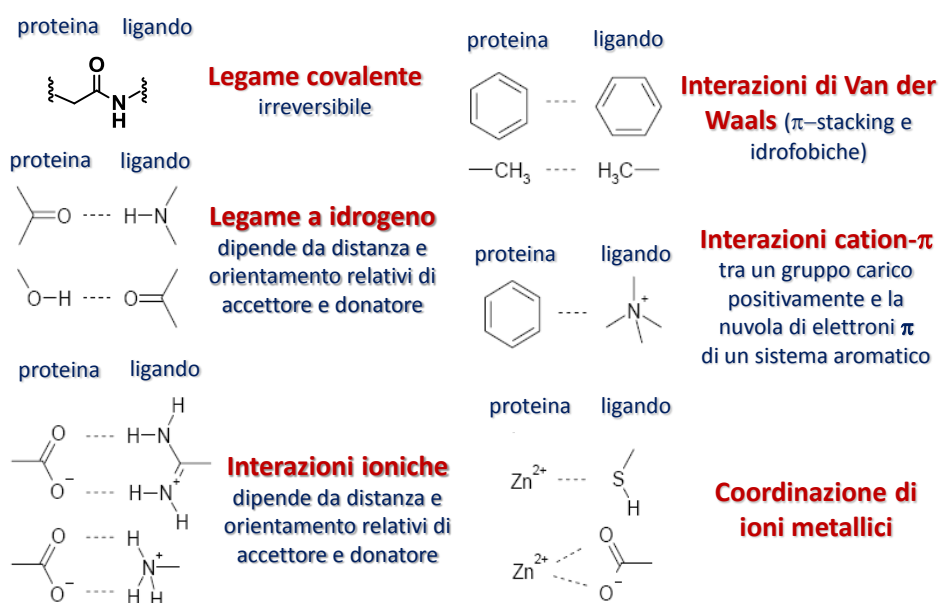


Figura 1 - Tipologie di interazioni farmaco-recettore

All'interno delle varie interazioni, tutte a basso contenuto energetico e quindi reversibili, risultano di particolare interesse quelle di Van Der Waals, poiché sono maggiormente frequenti nei complessi farmaco-recettore. Tra tali interazioni, spicca la tipologia π - π poiché, pur sviluppandosi a una distanza di 5 Å rispetto ai centri dei due anelli aromatici di riferimento, è comunque in grado di fornire un contributo energetico significativo. Questa tipologia di interazione può assumere due posizioni differenti: la prima (π -stacking), la più frequente, è in parallelo; la seconda (T-shaped interaction) è in perpendicolare.

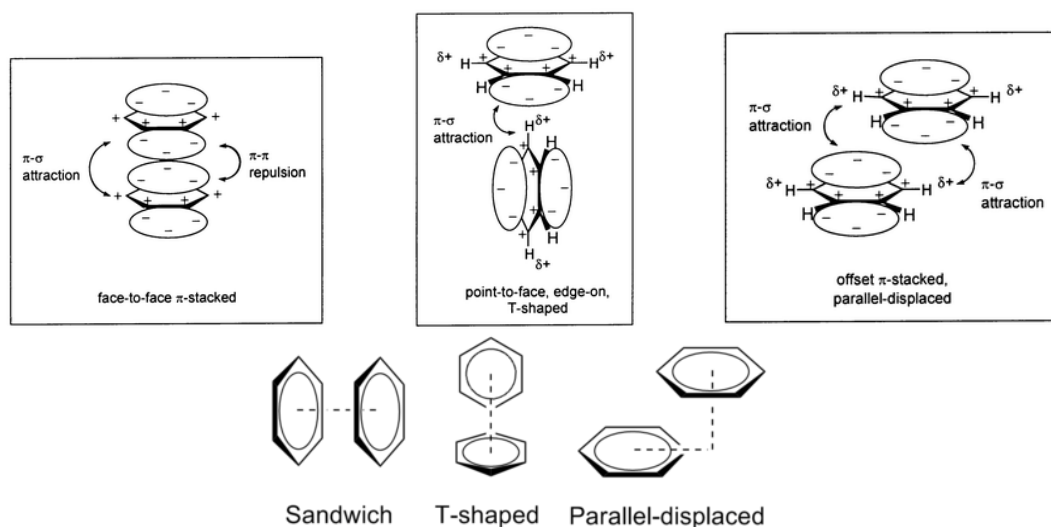


Figura 2 - Interazione di stacking

Da un punto di vista chimico-farmaceutico, la progettazione di un farmaco prevede tre fasi distinte:

1. La **scoperta**, ossia l'individuazione di *lead compound* dotati di una certa attività verso una o più macromolecole biologiche (target) coinvolti nella patologia.
2. L'**ottimizzazione**, ossia le modificazioni strutturali del *lead* al fine di:
 - a. incrementarne l'attività e la selettività;
 - b. migliorarne la farmacocinetica;
 - c. diminuirne la tossicità;
 - d. analizzare le Relazioni Struttura-Attività (SAR).
3. Lo **sviluppo**, ossia l'ottimizzazione del processo sintetico e la preparazione di formulazioni farmaceutiche opportune.

PER CAPIRCI MEGLIO
Lead compound

I *lead compound* sono scaffold, ossia composti dotati di bassa affinità verso un target biologico. A partire, infatti, da un composto lead è possibile apportare modifiche strutturali razionali al fine di valutare tutte le varie relazioni struttura-attività che si generano.

In passato la scoperta dei farmaci era spesso affidata al caso, eventualità che, di tanto in tanto, si verifica ancora oggi ed è indicata con l'espressione inglese *serendipity*.

1.4 LA SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

La somministrazione di un farmaco può avvenire per via enterale (ossia orale, sublinguale o rettale), parenterale (ossia endovenosa o intramuscolare) o topica (ossia dermatologica). Nella scelta della somministrazione si valuta sempre la possibilità di ridurre al minimo i disagi del paziente. Dunque, si preferisce, ove possibile, la somministrazione orale, in *secundis* quella intramuscolare e, infine, quando non ci sono alternative, quella endovenosa. A questo proposito si parla di *compliance*, ossia il grado, o livello, di collaborazione che il paziente presta nel seguire più o meno scrupolosamente le prescrizioni del medico curante.

Un farmaco è caratterizzato da un effetto principale, che è l'effetto terapeutico, e da effetti collaterali, che possono essere, secondo i casi, di minore o di elevata entità.

Gli effetti collaterali sono il risultato di un processo delicato. È importante ricordare che i ligandi endogeni più conosciuti sono circa una quindicina e governano le varie funzioni dell'organismo. Tuttavia, il medesimo ligando endogeno può essere presente in diversi organi e svolgere funzioni diverse, senza procurare interferenze su altri organi in quanto la sua liberazione è limitata a piccolissimi compartimenti cellulari che, a loro volta, stimolano solo determinati recettori con un'elevatissima selettività. Un farmaco, invece, raggiunge tutti gli organi, stimolando anche recettori diversi dall'organo bersaglio, producendo in tal modo i cosiddetti *effetti collaterali*.

PER CAPIRCI MEGLIO Compliance

Per comprendere meglio il concetto di *compliance* può essere utile far ricorso a un esempio: se di un certo tipo di farmaco, un medico prescrive a un paziente tre iniezioni al giorno, la possibilità che la cura sia seguita in modo corretto sarà più bassa rispetto a una terapia analoga che preveda, invece, una somministrazione per compresse. Così come, a parità di tipologia, la possibilità di ridurre la frequenza delle somministrazioni aumenta il grado di *compliance*: è più facile che un paziente si ricordi di prendere una pillola una volta al giorno, rispetto a due pillole due volte al giorno.

1.5 ALCUNE DEFINIZIONI

In questo paragrafo saranno brevemente descritte alcune nozioni basilari di cui si farà uso frequente nei capitoli di questo volume. In particolare, nelle prossime pagine saranno approfonditi i seguenti concetti:

- a) **Principio attivo e forma farmaceutica**
- b) **Farmacocinetica**
- c) **Farmacodinamica**

a) Principio attivo e forma farmaceutica

Il termine **principio attivo** si riferisce a una sostanza naturale, semisintetica o sintetica, che possieda un'attività biologica dotata di effetti terapeutici (farmaci), benefici (vitamine e probiotici) o tossici (veleni). La **forma farmaceutica** è la formulazione del principio attivo sviluppata in modo da permetterne la sua somministrazione attraverso una determinata via (per esempio le compresse, le capsule, le fiale o l'aerosol) e un determinato dosaggio. È importante sottolineare che durante la liberazione del principio attivo dalla sua forma farmaceutica, la velocità di dissoluzione nella biofase influenza la biodisponibilità del farmaco.

Velocità di dissoluzione

Indica la quantità di soluto che si scioglie nell'unità di tempo

- E' governata dalla **legge di Noyes-Whitney**:

$$V_t = K \cdot A \cdot (S - C_t)$$

- V_t è la velocità di dissoluzione al tempo t
- S è la solubilità
- C_t è la concentrazione del soluto nella soluzione al tempo t
- K è una costante che dipende da soluto, solvente e temperatura
- A è l'area superficiale del solido

- Se il soluto viene continuamente allontanato dall'equilibrio, C_t diviene trascurabile rispetto a S e l'equazione diventa:

$$V_t = K \cdot A \cdot S$$

Figura 3 - Velocità di dissoluzione

Velocità di dissoluzione

- In base alla legge di Noyes-Whitney, la velocità di dissoluzione è proporzionale alla solubilità e all'area superficiale del solido
- Una rapida dissoluzione del farmaco è ottenibile utilizzando polveri finemente suddivise, cioè con elevata superficie specifica (area superficiale/peso)
- Solubilità e velocità di dissoluzione del farmaco ne condizionano la scelta delle **vie di somministrazione** e la **biodisponibilità**

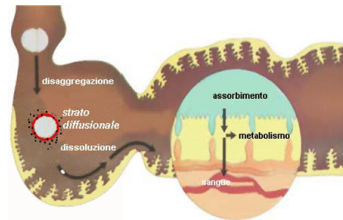


Figura 4 - Velocità di dissoluzione

Biodisponibilità

La **biodisponibilità** è la quota (espressa in %) di farmaco che raggiunge immodificata la circolazione sistemica.

Dipende dalla via di somministrazione → per via endovenosa è del 100% perché l'intera dose di farmaco è immessa direttamente nel circolo sistemico.

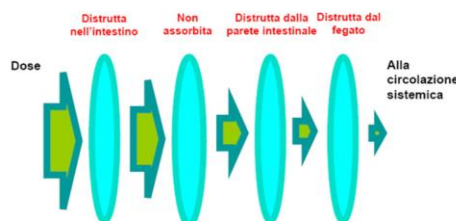


Figura 5 - Biodisponibilità

b) Farmacocinetica

La **farmacocinetica** analizza quantitativamente e qualitativamente una serie di fenomeni che regolano la concentrazione di farmaco nei tessuti bersaglio. I suddetti fenomeni sono:

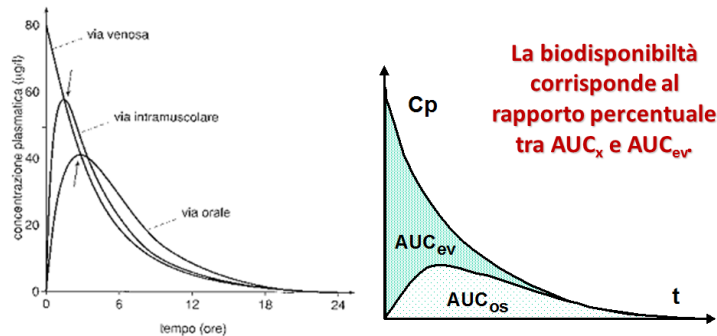
1. **assorbimento**
2. **distribuzione**
3. **metabolismo**, conosciuto anche come Biotrasformazione
4. **eliminazione**

Questa branca della farmacologia si occupa, inoltre, anche dello studio dei **fenomeni di tossicità** provocati dall'uso dei farmaci.

È necessario sottolineare che l'assorbimento è il passaggio del principio attivo di un farmaco dal sito di somministrazione al torrente circolatorio. Tale passaggio è influenzato in modo significativo da due aspetti:

- **Le proprietà chimico-fisiche del farmaco**, le quali, a loro volta, si caratterizzano per il comportamento acido-base, la solubilità, la velocità di dissoluzione, la lipofilia e la dimensione molecolare.
- **Le vie di somministrazione.**

Per determinare la biodisponibilità per una data via di somm. si confrontano le **curve di livello plasmatico** che rappresentano la **concentrazione plasmatica (C_p)** del farmaco in funzione del **tempo (t)**.



*La somministrazione ev. si riferisce al bolo (dose di attacco) endovenoso

Figura 6 – Biodisponibilità e assorbimento

Distribuzione

È il processo di trasferimento del farmaco dal circolo ematico ai tessuti.



Le modalità e l'entità di tale fenomeno dipendono da:

- Caratteristiche anatomo-fisiologiche del tessuto:
 - grado di vascolarizzazione
 - permeabilità dei capillari
 - temperatura
- Proprietà chimico-fisiche del farmaco:
 - lipofilia
 - comportamento acido-base
 - dimensioni molecolari
 - **grado di legame con le proteine plasmatiche**

Figura 7 - Distribuzione

Parametro farmacocinetico che esprime per ogni farmaco l'entità della distribuzione

Esso viene definito come il rapporto tra la quantità totale di farmaco presente in tutto il corpo (D_t) e la concentrazione plasmatica (C_p)

Poiché la quantità D_t non può essere determinata, assumiamo che essa sia pari a quella che indichiamo con D_o , cioè la quantità di farmaco somministrata per via endovenosa.

$$V_d = \frac{D_t}{C_p}$$

un valore di V_d elevato indica che il farmaco è altamente distribuito nei tessuti

Se D_t viene espresso in mg e C in mg/L, il V_d sarà espresso in Litri. Se, invece, D_t è espresso in mg/kg, e C sempre in mg/L, V_d sarà espresso in L/kg.

Figura 8 - Volume apparente di distribuzione V_d

Le proteine plasmatiche

- L'interazione con le proteine plasmatiche è il fattore che influenza maggiormente la distribuzione di un farmaco.
- Se il farmaco si lega ad una proteina plasmatica, esso rimane confinato nel plasma (basso V_d), secondo l'equilibrio:



Interazione in fase di distribuzione

- In base a tale equilibrio, due o più farmaci dotati di elevata affinità per una proteina plasmatica competono per il legame alla proteina.
- L'interazione tra farmaci che competono per una stessa proteina plasmatica assume **rilevanza clinica se il farmaco spiazzato è tossico a concentrazioni di poco superiori a quelle terapeutiche.**

Figura 9 - Le proteine plasmatiche

Le proteine plasmatiche

Tutti i farmaci si legano in misura variabile alle proteine plasmatiche **albumina** e **alfa 1-glicoproteina acida (AGP)**. In particolare:

- I **farmaci acidi** si legano all' **albumina** occupando **siti** di legame "**di tipo I**" (es. warfarin).
- I **farmaci lipofili e neutri** a pH fisiologico si legano all' **albumina** occupando i **siti** di legame "**di tipo II**" (es. diazepam).
- I **farmaci basici** (es. clorpromazina) si legano preferenzialmente all' **AGP**.

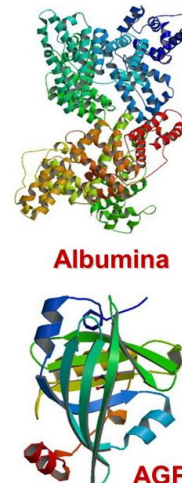


Figura 10 - Le proteine plasmatiche, albumine e AGP

- Il metabolismo dei farmaci è la loro **trasformazione enzimatica** in uno o più derivati (metaboliti).
- Gli **enzimi** di biotrasformazione dei farmaci si trovano in:
 - **fegato**
 - mucosa intestinale
 - rene
 - sistema nervoso centrale e periferico
 - polmoni
 - cute
 - sangue
- Insieme con l'escrezione contribuisce ad eliminare il farmaco dall'organismo.

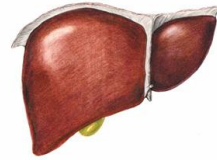


Figura 11 - Metabolismo

Il tasso di metabolizzazione di un farmaco dipende da:

- **similarità** esistente tra la struttura del farmaco stesso e quella dei rispettivi **substrati endogeni**
- **variabili genotipiche, fenotipiche e fisiopatologiche** (età, malattie del fegato) che controllano i livelli dei vari enzimi nell'organismo.
- interazioni con altri farmaci e/o alimenti, attraverso meccanismi di **induzione** o **inibizione** enzimatica

Gli «**induttori enzimatici**» sono sostanze che **incrementano la trascrizione dei geni** che codificano per la sintesi degli enzimi preposti alla biotrasformazione accelerando l'eliminazione del F substrato (es. Rifampicina, induttore del CYP450)

Gli «**inibitori enzimatici**» è una sostanza che **si lega** con alta affinità **ad un enzima spiazzando il farmaco substrato e rallentando la sua metabolizzazione** (es. Claritromicina, induttore del CYP450)

Talvolta la sostanza somministrata è farmacologicamente inattiva e funge da “**profarmaco**...” liberando in vivo un metabolita farmacologicamente attivo al quale è demandata l'azione terapeutica.

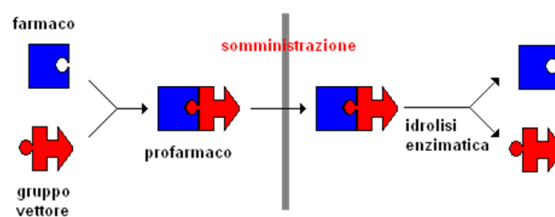


Figura 12 - Metabolizzazione e profarmaci

c) Farmacodinamica

La **farmacodinamica** studia l'azione degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci nei sistemi biologici. In altre parole, la farmacodinamica analizza di ogni farmaco i seguenti aspetti:

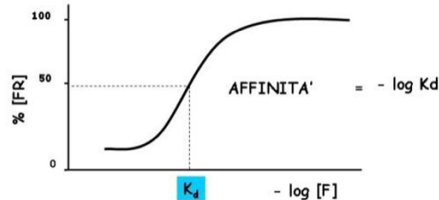
- il meccanismo d'azione
- gli effetti farmacologici e la correlazione con la dose di farmaco
- gli effetti indesiderati e la correlazione con la dose di farmaco
- le interazioni tra farmaci
- le farmacoresistenze

Nei casi più semplici, il rapporto stechiometrico farmaco/recettore è 1:1



Da tale equazione si ricava la costante di dissociazione K_d , che indica la concentrazione di F necessaria ad occupare la metà dei recettori

$$K_d = \frac{[F][R]}{[FR]}$$



K_d è un indice dell' affinità di un farmaco per il proprio recettore (**potenza**)

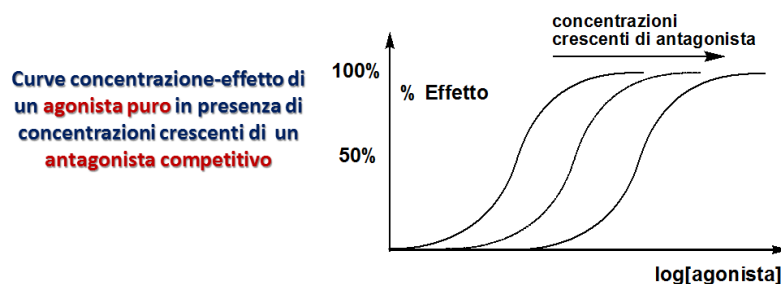
Figura 13 - Costante di dissociazione K_d e potenza

La capacità del farmaco di attivare il recettore è detta **attività intrinseca (α)** ed è indice dell' **efficacia** del farmaco stesso.

Sulla base dell' attività intrinseca un farmaco viene classificato come:

- **Agonista:** capaci di generare una risposta biologica in seguito al legame al proprio recettore. Si riconoscono:
 - **Agonisti pieni** (danno una risposta massimale $\rightarrow \alpha=1$)
 - **Agonisti parziali** (danno una risposta inferiore rispetto agli agonisti pieni $\rightarrow 0 < \alpha < 1$)
- **Antagonisti:** incapaci di produrre una risposta biologica ($\alpha=0$), inibiscono (parzialmente o completamente) l' effetto di un agonista che agisca attraverso lo stesso recettore. Sono divisi in:
 - **Antagonisti competitivi** (agonista ed antagonista competono per un sito comune)
 - **Antagonisti non competitivi** (il legame antagonista-recettore può essere irreversibile oppure può avvenire su un sito "allosterico" cioè regolatorio e rendere il recettore meno accessibile all' attivazione da parte dell' agonista)

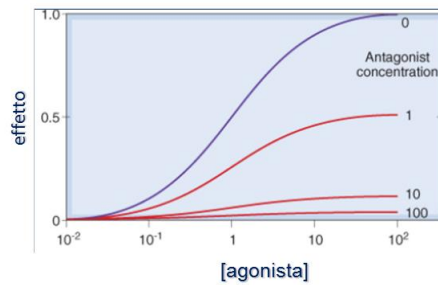
Figura 14 - Attività intrinseca: agonisti e antagonisti



- La curva concentrazione-effetto si sposta progressivamente verso destra \rightarrow riduzione della **potenza** dell' agonista puro.
- Non si osserva variazione della risposta massimale (**efficacia**) dell' agonista.

Figura 15 - Antagonismo competitivo

Curve concentrazione-effetto di un **agonista puro** in presenza di concentrazioni crescenti di un **antagonista non competitivo**



- Si osserva riduzione della risposta massimale (**efficacia**) dell'agonista.
- Non si osserva alcuna variazione nella **potenza** dell'agonista puro.

Figura 16 - Antagonismo competitivo

- Un agonista inverso induce una risposta farmacologica opposta a quella dell'agonista
- Prerequisito è la presenza di **recettori costitutivamente attivati** (livello basale o intrinseco)
- Un agonista inverso riduce l'attività recettoriale sotto i livelli basali

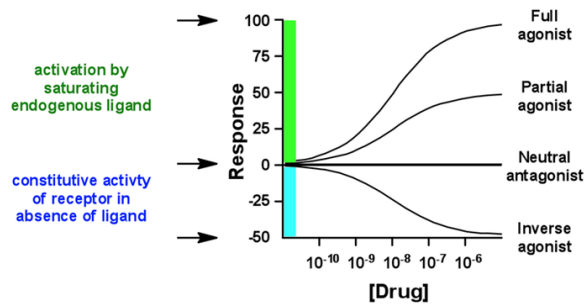


Figura 17 - Agonismo inverso

Desensibilizzazione

Ripetute esposizioni di un recettore ad un agonista possono portare a una riduzione della risposta, attraverso:

- riduzione dell'affinità del recettore per l'agonista
- riduzione del numero di recettori (down-regulation)
- riduzione della capacità del recettore di attivare la trasduzione del segnale

Saranno necessarie concentrazioni crescenti di farmaco per evocare la stessa risposta

Ipersensibilizzazione

Il trattamento continuativo con un antagonista può determinare un aumento della sensibilità del recettore nell'evocare la risposta, o determina un aumento del numero dei recettori (up-regulation).

Figura 18 - Desensibilizzazione e ipersensibilizzazione

Capitolo Secondo

Il recettore

PUNTI CHIAVE

- ✓ Il recettore è una qualsiasi macromolecola biologica a cui un farmaco si lega per dare inizio ai propri effetti.
 - ✓ L'inibizione enzimatica si suddivide in due tipologie, l'inibizione competitiva e l'inibizione non competitiva. L'inibizione enzimatica non competitiva si suddivide a sua volta in inibizione "suicida" e inibizione allosterica.
 - ✓ I recettori di membrana rappresentano, dopo gli enzimi, il target farmacologico più diffuso. I recettori di membrana si dividono in due grandi categorie, quelli ionotropici e quelli metabotropici.
 - ✓ I recettori ionotropici sono canali ionici permeabili a cationi o anioni e si suddividono in due tipologie: i canali ionici voltaggio-dipendenti (VOC) e i canali ionici ligando-dipendenti (ROC).
 - ✓ I recettori metabotropici hanno un meccanismo caratterizzato da un sistema basato sulla natura della proteina G e di un secondo messaggero cellulare, il quale può esercitare la sua funzione anche su un canale ionotropico.
-

2.1 INTRODUZIONE

Il recettore è una qualsiasi macromolecola biologica a cui un farmaco si lega per dare inizio ai propri effetti (figura 1). In particolare:

- un recettore è una macromolecola caratterizzata da aree chemio-recettrici specifiche;
- la specificità del sito recettoriale è geneticamente determinata per una particolare molecola endogena come pure geneticamente fissata è la sua funzione;
- l'interazione con agonisti, siano essi endogeni o farmaci, causa una specifica perturbazione, un cosiddetto *cambio conformazionale*, che dà inizio a una catena di eventi che producono una risposta biologica.

Recettori e relative classi di farmaci

RECETTORE	FARMACI
Enzimi	Inibitori reversibili e irreversibili
Recettori di Membrana	Agonisti e Antagonisti
Recettori Nucleari	Agonisti e Antagonisti
Recettori Citosolici	Agonisti e Antagonisti
Canali Ionici	Bloccanti e Openers
Trasportatori	Inibitori dell'Uptake
DNA	Agenti alchilanti, Groove binders, Intercalanti, Falsi substrati

Figura 1 - Recettori e relative classi di farmaci

La maggioranza dei target dei farmaci in commercio è rappresentata da inibitori enzimatici e ligandi agonisti-antagonisti dei recettori metabotropici che hanno sotteso proteine G (GPCRs) (figura 2).

Classi di Recettori e Farmaci in Commercio

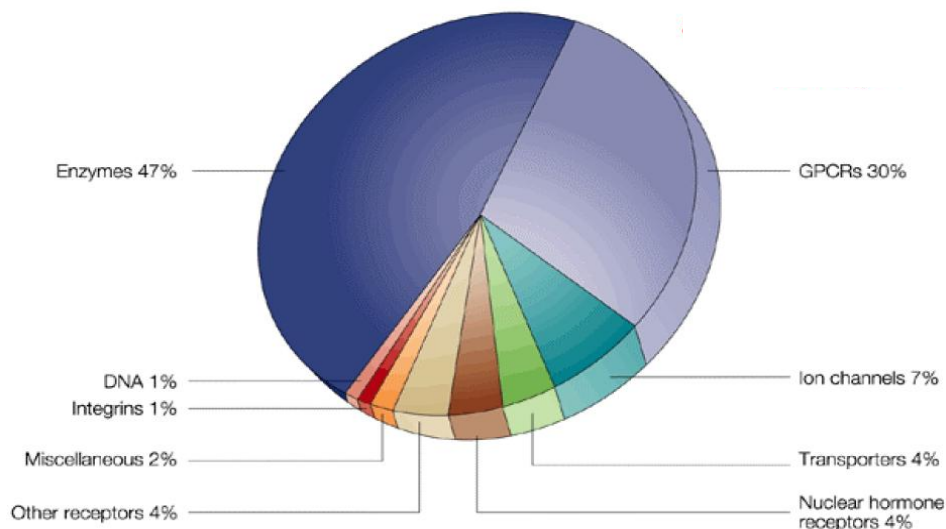


Figura 2 - Classi di recettore e farmaci in commercio

Per quanto riguarda le interazioni farmaco-recettore, esistono varie tipologie di legame, le quali possiedono in termini di kcal/mol un diverso contenuto energetico (figura 3 e 4).

Interazioni Farmaco-Recettore

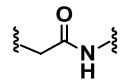
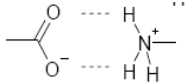

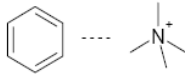
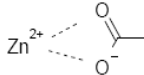
Tipo di legame	Energia (kcal/mol)	Esempio
Covalente	40-140	
Ionico	5-10	
Idrogeno	1-7	
Cation- π	10	
Chelazione		

Figura 3 - Interazioni farmaco-recettore

Interazioni Farmaco-Recettore

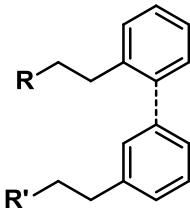
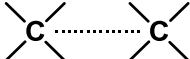
Tipo di legame	Energia (kcal/mol)	Esempio
Ione-dipolo	1-7	$R_4N^+ \dots :NR_3$
Dipolo-dipolo	1-7	$\overset{\delta^-}{O}=\overset{\delta^+}{C} \dots :NR_3$
π -stacking	1	
van der Waals	0,5-1	

Figura 4 - Interazioni farmaco-recettore

Nella figura 5 sono indicate le principali classi di farmaci attualmente in commercio che utilizzano un target biologico di tipo enzimatico.

Enzimi

- **COX** → Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei
- **ACE, Renina** → Farmaci Antipertensivi
- **Acetilcolinesterasi** → Farmaci per Alzheimer,
Farmaci per la Miastenia Gravis
- **MAO** → Farmaci Anti-Parkinson
- **COMT** → Farmaci Anti-Parkinson
- **Fosfodiesterasi** → Insufficienza cardiaca, disfunzione erettile

Figura 5 - Enzimi

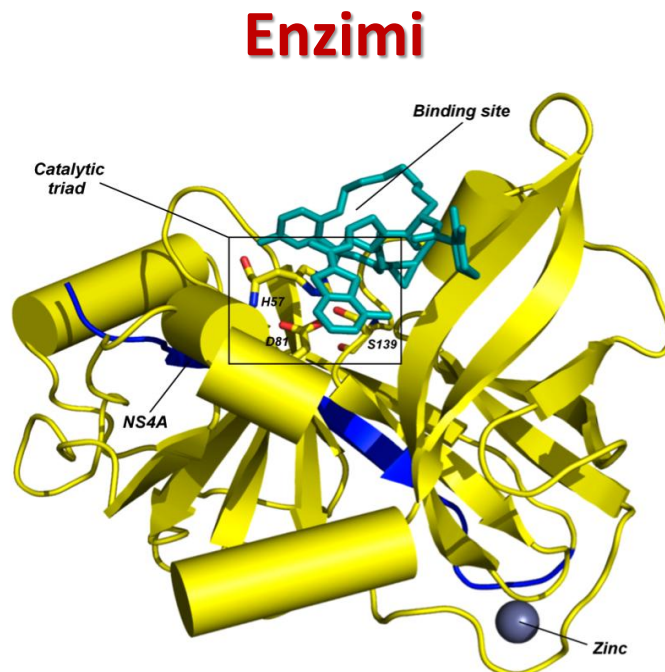


Figura 6 - Rappresentazione in 3D di un tipo di enzima e del suo sito catalitico

L'inibizione enzimatica si suddivide in due tipologie:

- **inibizione competitiva** (substrato e inibitore competono per lo stesso sito catalitico) (figura 7);
- **inibizione non competitiva** (figura 8).

L'inibizione enzimatica non competitiva si suddivide a sua volta in:

- **inibizione “suicida”**, in cui l'inibitore si lega irreversibilmente al sito catalitico, instaurando legami covalenti. L'enzima va rigenerato o re-sintetizzato;
- **inibizione allosterica**, in cui l'inibitore può legarsi a un sito “allosterico” e indurre un cambio conformazionale nel sito catalitico.

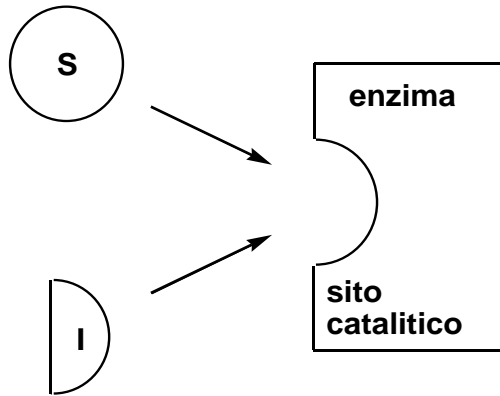


Figura 7 - Inibizione enzimatica competitiva

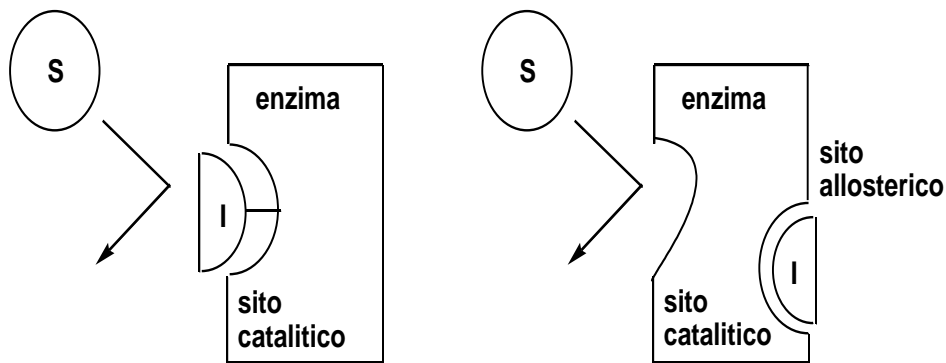


Figura 8 - Inibizione enzimatica non competitiva

2.2 RECETTORI IONOTROPICI E RECETTORI METABOTROPICI

Come si può desumere dalla figura 2, i recettori di membrana rappresentano, dopo gli enzimi, il target farmacologico più diffuso.

I recettori di membrana si dividono in due grandi categorie (figura 9):

- i recettori ionotropici**
- i recettori metabotropici**

Proteine dotate di domini extracellulari, transmembrana ed intracellulari. Si dividono in:

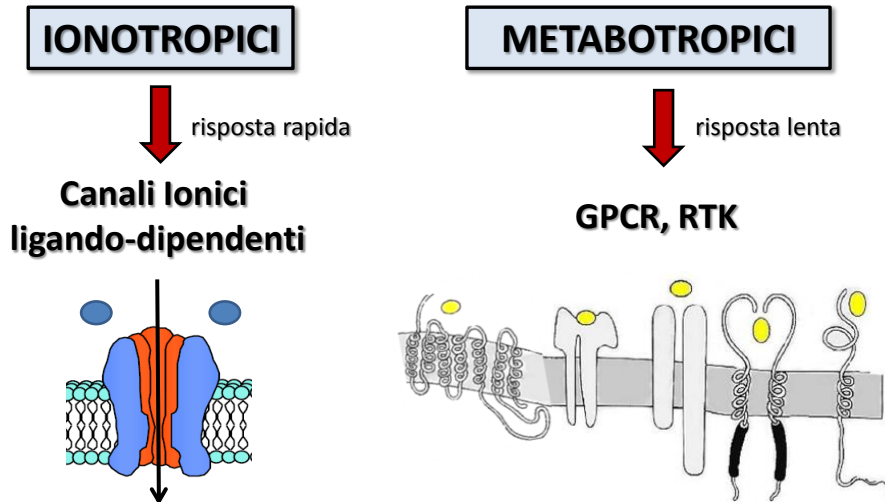


Figura 9 - Recettori di membrana

a) Recettori ionotropici

I recettori ionotropici sono canali ionici permeabili a cationi o anioni e si suddividono, a loro volta, in due tipologie (figura 10):

- 1) **canali ionici voltaggio-dipendenti (VOC)** che hanno un meccanismo di funzionamento basato sul potenziale di membrana;
- 2) **canali ionici ligando-dipendenti (ROC)** che hanno un meccanismo di funzionamento basato su un legame con un ligando endogeno, il quale, produce una variazione conformazionale. È importante sottolineare che il sito di legame corrispondente alla sostanza endogena è facilmente raggiungibile poiché il ligando endogeno si lega dal lato extracellulare o da quello citosolico (per esempio, i canali potassio).

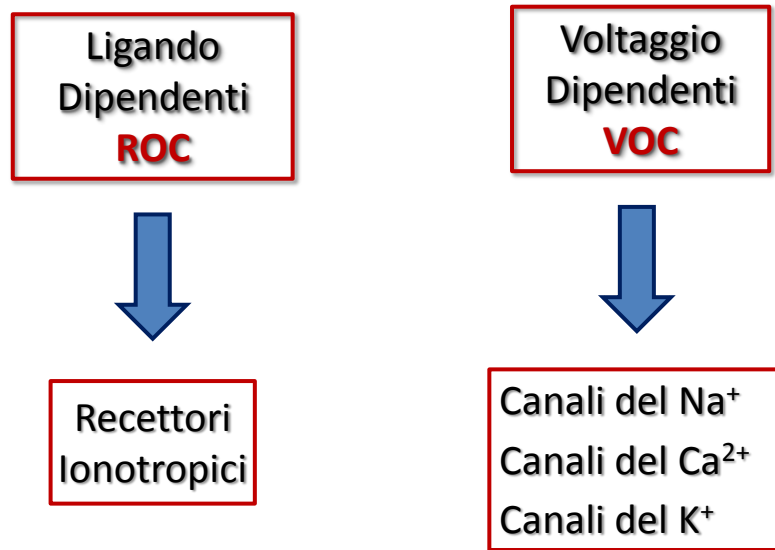


Figura 10 - Canali ionici

I canali ionici voltaggi-dipendenti (VOC) si attivano in funzione del potenziale di membrana (figura 11), attraversando un ciclo funzionale scandito da tre fasi (figura 11):

- una forma chiusa, ma apribile, dove il canale ha la possibilità di essere attivato quando raggiunge una determinata soglia di attivazione (sensore di voltaggio) (figura 12);
- una forma aperta, che permette il passaggio del flusso ionico;
- una forma inattiva, nella quale il canale attraversa un periodo di refrattarietà.

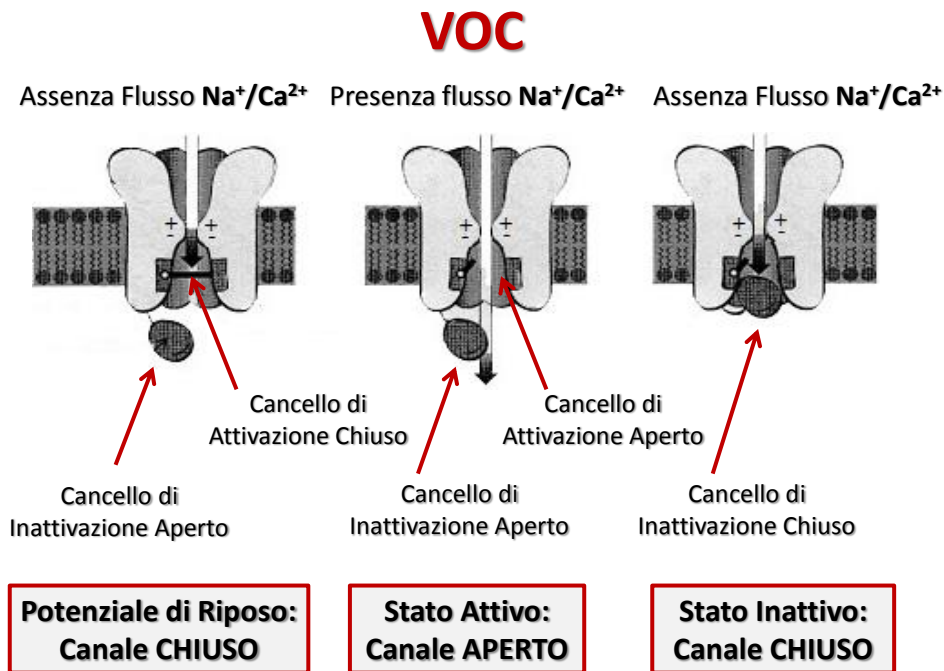


Figura 11 - Esempio del ciclo funzionale del canale voltaggio-dipendente (VOC)

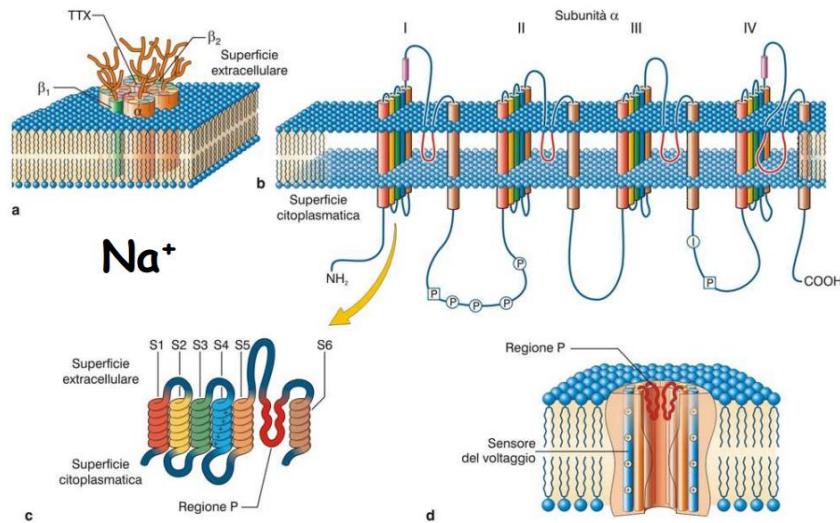


Figura 12 - Esempio di Canale ionico voltaggio-dipendente (VOC)

VOC: selettività

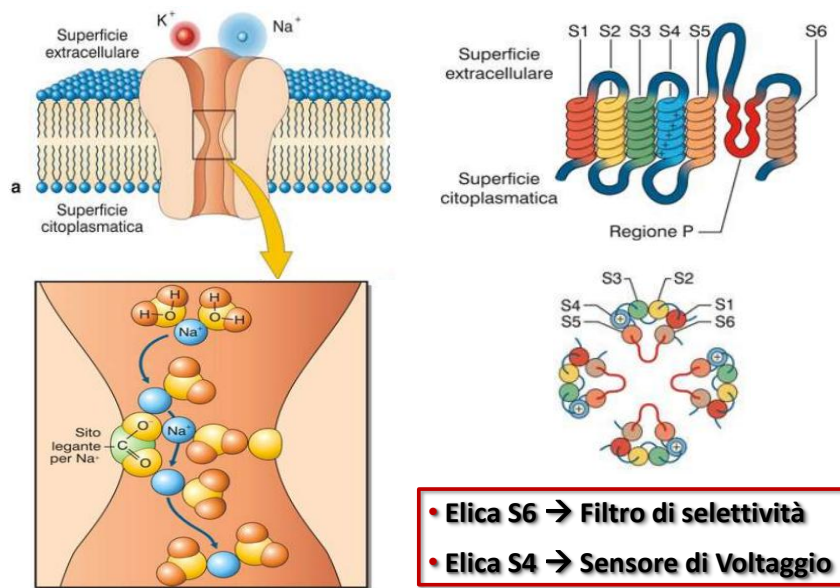


Figura 13 - Filtro di selettività

I canali ionici ligando-dipendenti, una volta attivati tramite il ligando, permettono il passaggio di un flusso di corrente ionica ai lati della membrana secondo gradiente in modo da modulare un determinato metabolismo. I canali ionici ligando-dipendenti sono costituiti da diverse subunità (α , β , γ , δ). Ogni subunità possiede domini con varie eliche transmembranarie (in genere dalle quattro alle sei), che sono parte di una lunga struttura polipeptidica con estremità amminoterminale (N_{ter}) e carbossiterminale (C_{ter}) rivolte sul lato esterno o citoplasmatico. Le catene aminoacidiche che sporgono in superficie rappresentano dei filtri di selettività per la carica dello ione (primo fattore di selettività). Ioni positivi e negativi possono essere attirati o respinti a seconda delle caratteristiche delle catene (glutammati e aspartati per ioni negativi oppure arginina e lisina per ioni positivi). Inoltre, il poro di selettività del canale è caratterizzato da fasce di aminoacidi carichi che hanno la funzione prima di agevolare il transito dello ione. Tale transito è guidato in gran parte dal gradiente elettrochimico e, in una minima parte, dalla natura delle catene laterali degli aminoacidi che formano il poro. Inoltre, un ulteriore filtro

di selettività è rappresentato dalla lunghezza delle catene aminoacidiche, le quali discriminano il transito in base al diametro dello ione (figura 14).

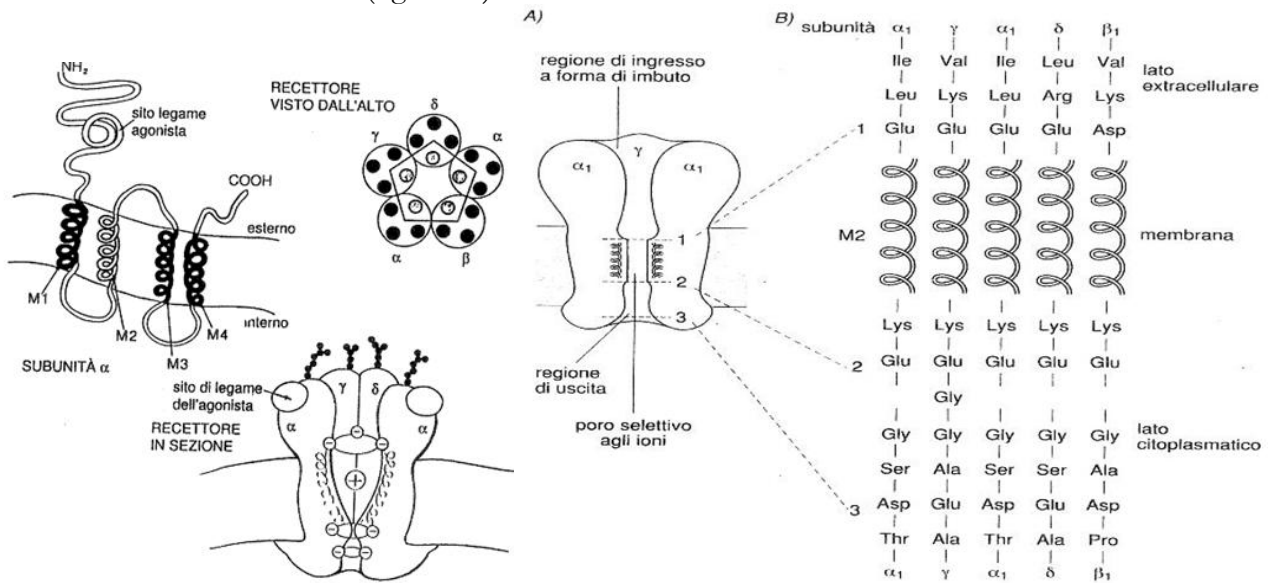


Figura 14 - Struttura di un canale ionotropico ligando dipendente

I canali ionici ligando-dipendenti si dividono in:

- recettori permeabili a cationi, tra cui i recettori colinergici, i recettori glutamatergici, recettori serotonergici, recettori purinergici, recettori di nucleotidici ciclici;
- recettori permeabili ad anioni, tra cui il recettore GABAergico e il recettore glicinerico (figura 11).

Recettori Ionotropici

RECETTORI PERMEABILI A CATIONI



- **Recettori Colinergici** (Nicotinici):
 - Muscolare Nm
 - Neuronale Nn
 - Gangliare
- **Recettori Glutamatergici**:
 - AMPA
 - NMDA
 - Kainato
- **Recettore Serotonergico** (5-HT₃)
- **Recettore Purinergico** (P₂X)
- **Recettori di nucleotidi ciclici** (CNG)

RECETTORI PERMEABILI AD ANIONI



- **Recettore GABAergico** (GABA_A)
- **Recettore Glicinerico** (GlyRA)

Figura 15 - Recettori ionotropici

Recettori permeabili a cationi

Come detto nel paragrafo precedente tra i recettori permeabili a cationi, ci sono i recettori colinergici, i recettori glutammatergici, recettori serotonergici, recettori purinergici, recettori di nucleotidici ciclici.

I recettori colinergici ionotropici (nicotinici) sono canali pentamerici (2α , β , γ , δ), attivati da due molecole di acetilcolina che permettono l'ingresso dello ione sodio (per esempio, si veda il funzionamento della placca neuromuscolare in figura 17) con conseguente depolarizzazione di membrana (figura 16).

Recettore Nicotinico

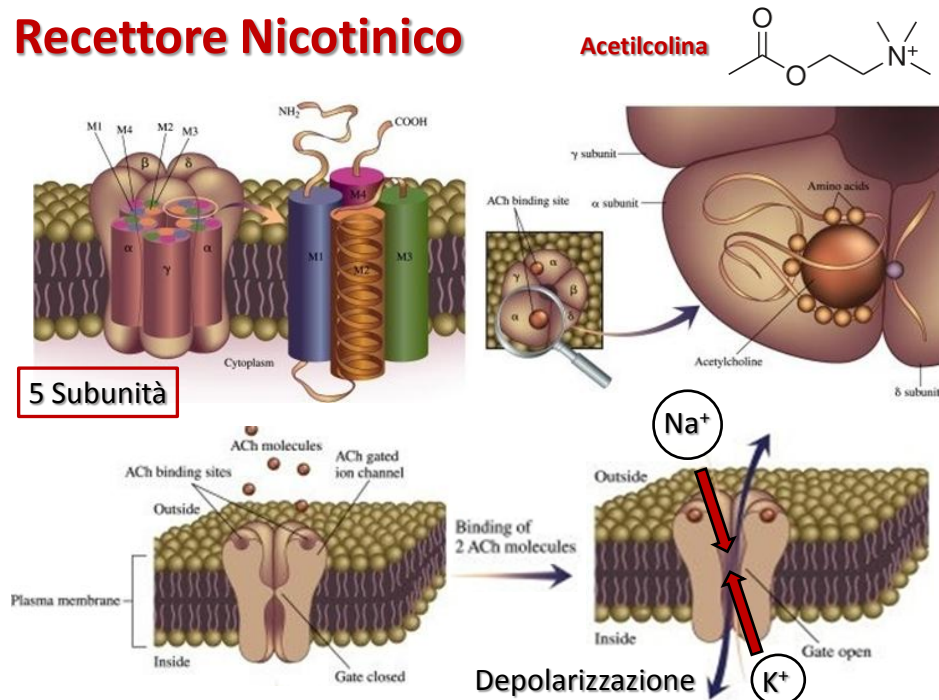


Figura 16 - Recettore colinergico (nicotinico)

Recettore Nicotinico

È implicato nella trasmissione dello stimolo contrattile al muscolo a livello della **giunzione neuromuscolare (placca motrice)**

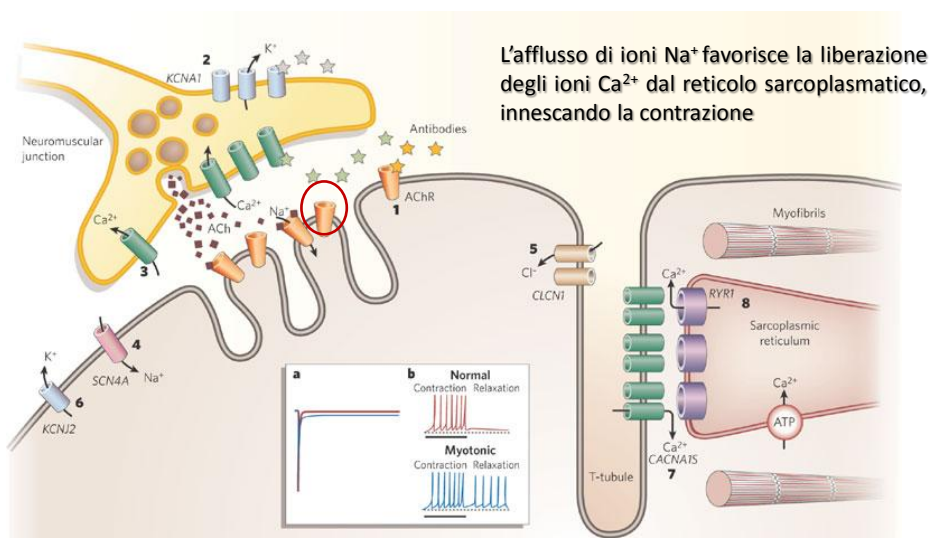


Figura 17 - Recettore nicotinico nella placca motrice

È importante sottolineare che l'elica anfipatica M2 definisce il poro di selettività per lo ione sodio (figura 18).

Recettore Nicotinico

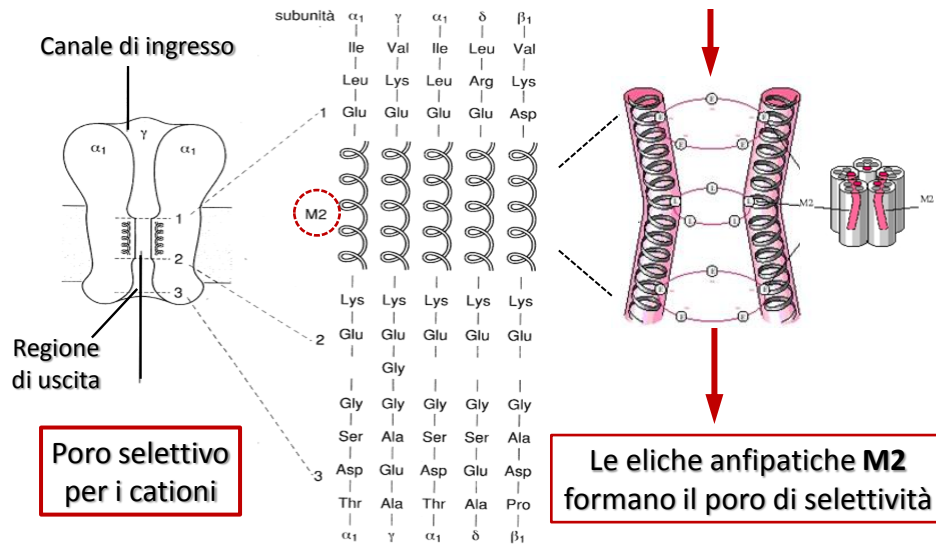


Figura 18 - Poro di selettività per i cationi

I recettori glutamatergici si suddividono in NMDA (N-Metil-D-Aspartato) e non NMDA (kainato e Ampa). Entrambe le tipologie sono attivate dal glutammato, il quale permette il transito di ioni sodio, potassio per il NMDA, mentre calcio, sodio e potassio per il non NMDA (figura 19 e 20).

Recettori Glutamatergici

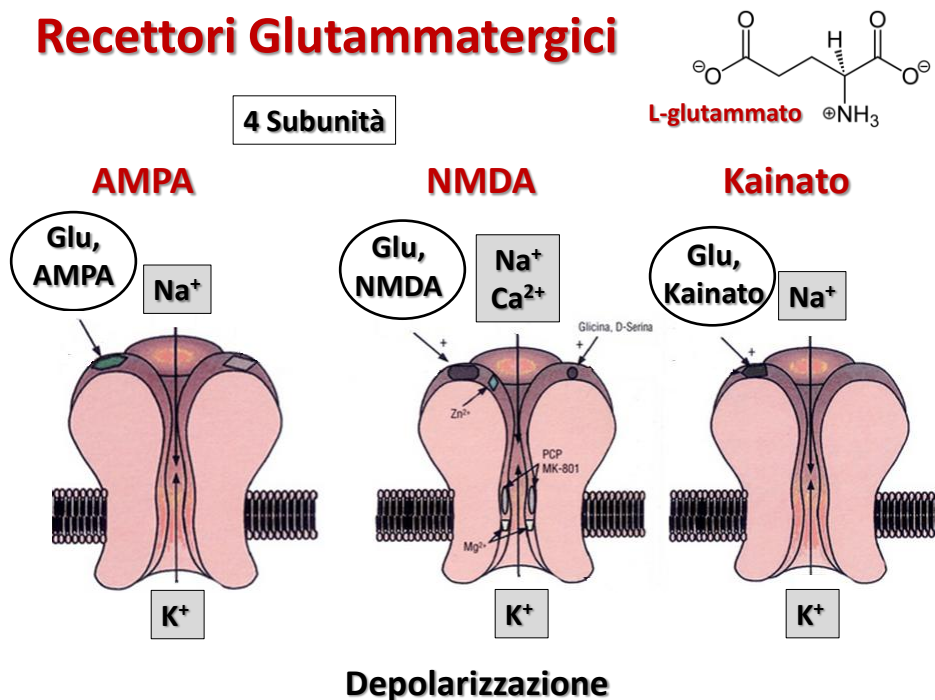
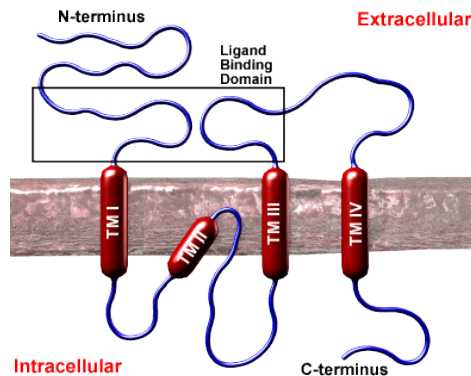


Figura 19 - Recettori glutamatergici

Recettori Glutammatergici



- Quattro segmenti transmembrana
- Il segmento TMII rientra per metà nella membrana
- Il segmento TMII subisce RNA-editing modulando la permeabilità ai cationi
- Il sito di legame del Glu risiede nella porzione extracellulare
- Esistono varie forme di splicing della porzione C-terminale

Figura 20 - Struttura del recettore glutammato

I recettori glutammatergici sono posizionati lungo le vie asso-dendritiche e dendro-dendritiche. In questi recettori sussiste un sistema di accoppiamento tra l'attività del glutammato e quella della glicina. Qualora la glicina non si leghi al sito allosterico, il sistema non si attiva. In tal senso, la glicina svolge un compito di controllo poiché permette ai recettori di aprirsi solo quando c'è un'effettiva necessità, prevenendo così l'attivazione non fisiologica di una serie di sistemi metabolici calcio dipendenti che, in concentrazione molto elevate dello ione calcio, provocano fenomeni citotossici.

Tra i recettori serotoninergici l'unico ionotropico è il 5-HT₃ attivato da due molecole di serotonina (figura 21).

Recettore Serotoninergico 5-HT₃

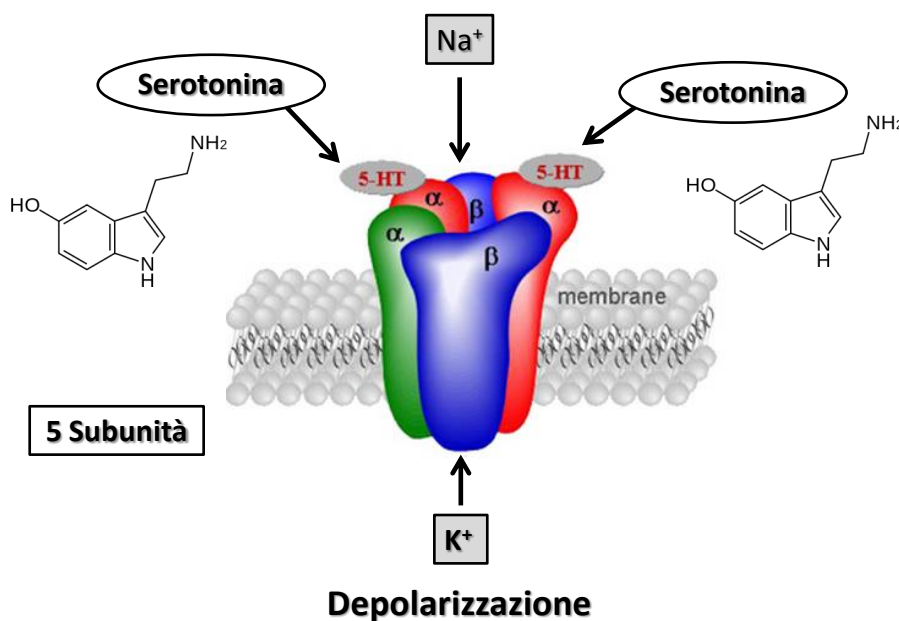


Figura 21 - Recettore serotoninergico 5-HT₃

I recettori purinergici P2X, attivati dall'ATP, sono costituiti da due eliche transmembranarie per subunità e permettono il passaggio di cationi come il calcio, il potassio e il sodio. I recettori purinergici P2X sono coinvolti nei meccanismi intracellulari di aggregazione piastrinica.

Recettori Purinergico P2X

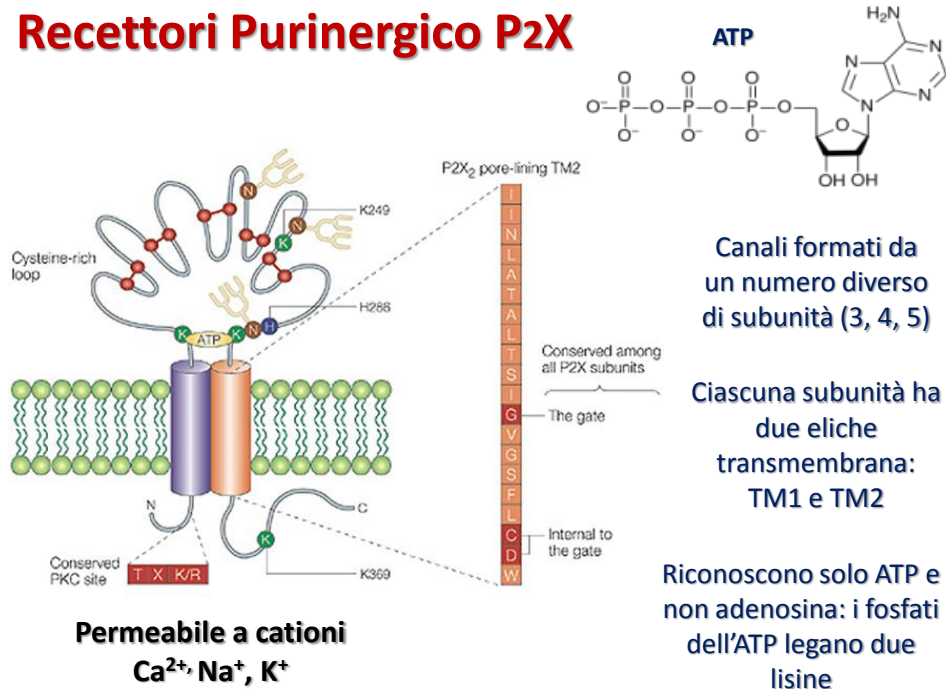


Figura 22 - Recettori purinergici P2X

I recettori dei nucleotidici ciclici (CNG) hanno un ruolo fondamentale in alcuni tipi di trasduzione sensoriale (foto trasduzione e trasduzione olfattiva) e nello sviluppo cellulare. Questi canali sono attivati da una combinazione del legame di nucleotidi ciclici e di un evento di depolarizzazione o iperpolarizzazione. In particolare, sono necessari circa quattro nucleotidi ciclici per attivare ogni canale, i quali non sono selettivi e permettono una libera circolazione di ioni positivi tra l'interno e l'esterno della cellula. I canali CNG sono attivati esclusivamente da cAMP o cGMP o da una combinazione di entrambi (cNMP); alcuni tipi di canale risultano, tuttavia, essere più selettivi di altri. Anche se l'attività di questi canali evidenzia una scarsa dipendenza dalla differenza di potenziale di membrana, sono ancora considerati canali voltaggio-dipendenti.

Nella figura 23 sono schematizzate le principali classi di farmaci attivi sui canali permeabili ai cationi.

Canali ionici: agenti terapeutici

- **Canali del Na⁺**
 - Anestetici Locali (Lidocaina, Mepivacaina, Bupivacaina)
 - Agenti Anticonvulsivanti (Carbamazepina, Fenitoina, Lamotrigina)
 - Agenti Antiaritmici di Classe I (Chinidina, Lidocaina, Flecainide)
 - Diuretici (Amiloride)
- **Canali del K⁺**
 - Antidiabetici (Glipizide, Giburide, Tolazamide)
 - Agenti Antipertensivi (Diazossido, Minoxidil)
 - Agenti Antiaritmici di classe III (Amiodarone, Dofetilide, Sotalolo)
 - "Potassium Channel Openers" (Adenosina, Aprikalim, Nicorandil)
- **Canali del Ca²⁺**
 - Agenti Antianginosi (Diltiazem, Nifedipina, Verapamile)
 - Agenti Antipertensivi (Amlodipina, Diltiazem, Verapamile)
 - Agenti Antiaritmici di Classe IV (Diltiazem, Verapamile)

Figura 23 - Principali classi di farmaci attivi sui canali permeabili ai cationi

Recettori permeabili ad anioni

Tra i recettori permeabili ad anioni si ricordano soprattutto il recettore GABAergico (GABA_A) e il recettore glicinerico.

Il recettore GABAergico (GABA_A) è attivato da due molecole di GABA e da un sistema di modulazione allosterica (attività dei derivati del pregnenolone solfato e delle β-carboline) che permette la fine regolazione della conduttanza dello ione cloruro. L'attivazione del canale induce fenomeni di iperpolarizzazione di membrana (figure 24 e 25).

Recettore GABA_A

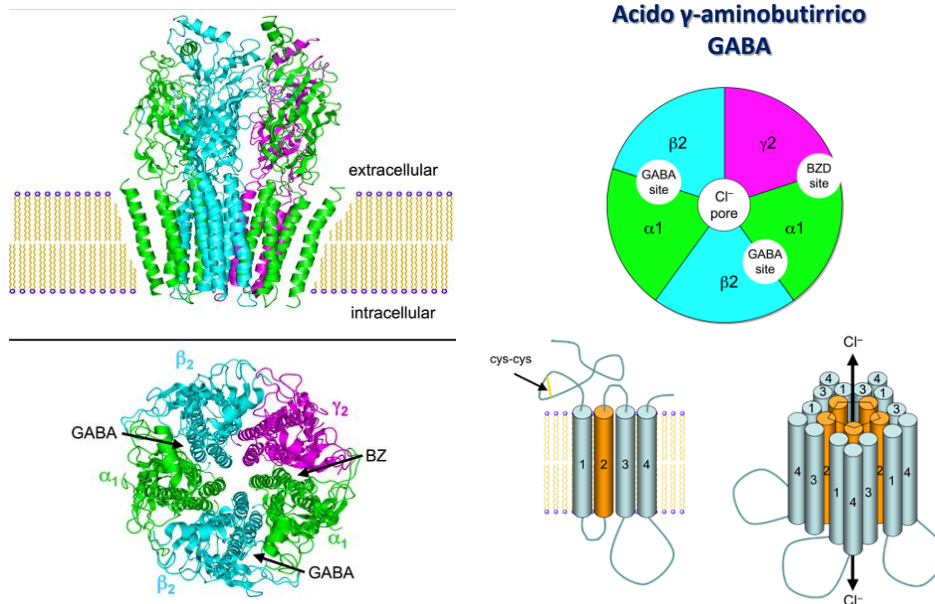


Figura 24 - Struttura del recettore del GABA_A

Recettore GABA_A

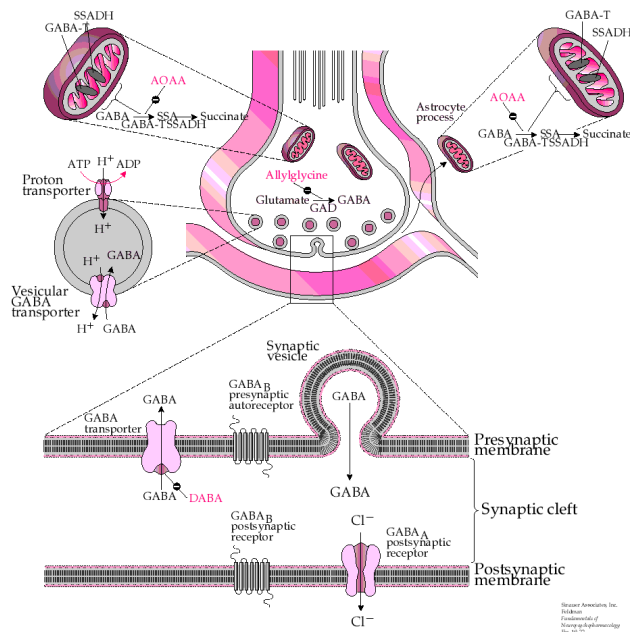


Figura 25 - Localizzazione del recettore GABA_A

Il recettore glicinergico (o della glicina) A (GlyRA) – così chiamato per distinguerlo dal recettore della glicina B, che è un sito allosterico del recettore del glutammato di tipo NMDA – è un pentamero che permette il passaggio di cloruro dall'esterno all'interno della membrana secondo gradiente elettrochimico.

b) Recettori metabotropici

I recettori metabotropici (GPCR) hanno un meccanismo caratterizzato da un sistema basato sulla natura della proteina G e di un secondo messaggero cellulare, il quale può esercitare la sua funzione anche su un canale ionotropico. Tali recettori prevedono l'attività di diversi ligandi (monoammine, ormoni peptidici, lipidi, chemochine, eccetera) (figura 26).

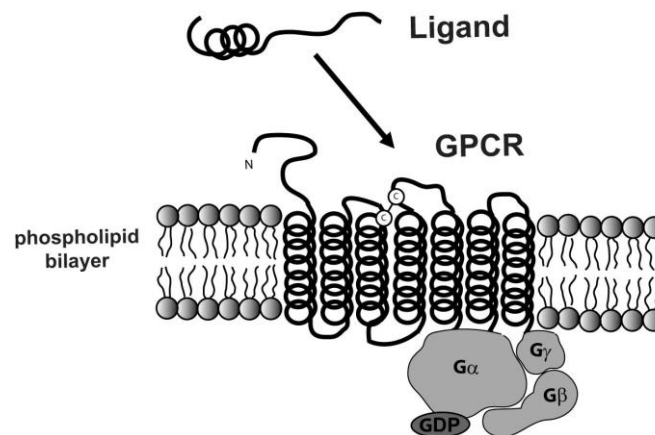
Recettori Metabotropici

- **Recettori accoppiati a proteine G (GPCR):**
 - Colinergici (Muscarinici)
 - Adrenergici
 - Dopaminergici
 - Istaminergici
 - Serotoninergici
 - Oppioidergici
 - Angiotensina II
- **Recettori ad attività Tirosin-Chinasinca**
 - Recettore dell'Insulina
 - Recettore dell'EGF
 - Recettore dell'FGF
- **Recettori accoppiati a chinasi** (Recettori delle citochine)
- **Recettori accoppiati alla guanilato ciclasi** (Recettore del peptide natriuretico)

Figura 26 - Recettori metabotropici (GPCR)

I recettori metabotropici presentano sette eliche transmembranarie generate da una sola lunga catena polipeptidica con estremità amminoterminale extracellulare e carbossiterminale citoplasmatica, il cui sito di legame con il ligando è meno esposto rispetto a quello ionotropico e si trova in uno spazio compreso tra le eliche. È interessante notare che questi recettori sottendono una proteina trimerica G ancorata al loop dell'elica TM3 verso il fronte citosolico. Le interazioni con il recettore producono una variazione conformazionale di queste eliche, la cui entità determina la quantità di proteina G che si libera (figura 27).

GPCR (G-protein coupled receptors)



Unico segmento peptidico (ca. 600-700 residui) che attraversa 7 volte la membrana plasmatica (TM1-7)

Il loop citoplasmatico 3 (EL3) è importante per la selettività

Figura 27 - Recettori metabotropici accoppiati alla proteina G

La proteina G è composta da tre subunità, in cui solo la natura della porzione α di questa proteina sarà responsabile della variazione metabolica, mentre la β e la γ hanno funzioni di ancoraggio alla membrana (figura 28).

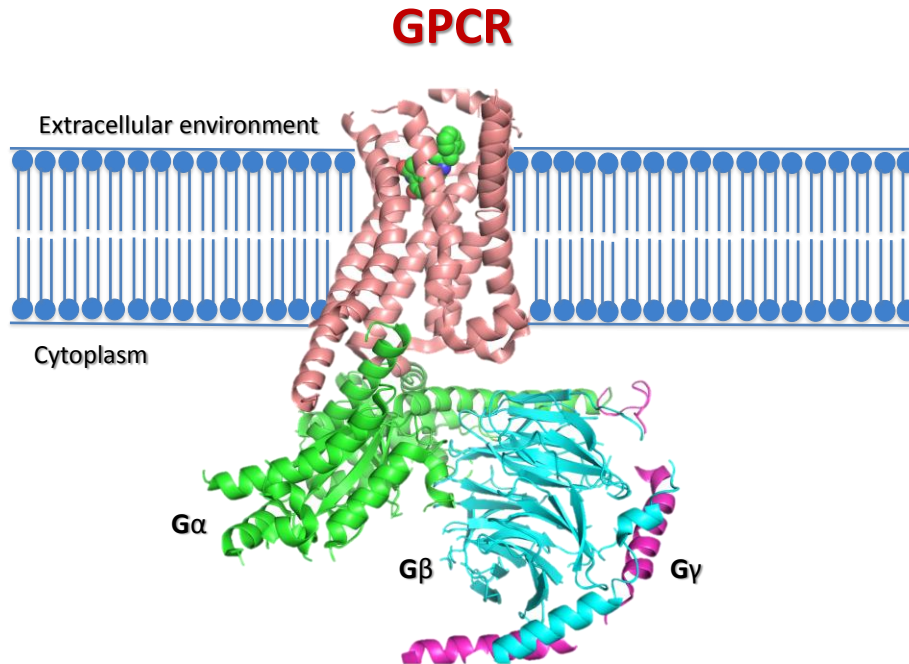


Figura 28 - Struttura tridimensionale della GPCR

Un farmaco agonista, attraverso un sistema di rotazione delle eliche transmembratiche, come mostrato in figura, è in grado di liberare la porzione α in una percentuale molto elevata, diversamente da un agonista parziale che ne libera, invece, una percentuale più bassa. Un antagonista, infine, occupa il sito recettoriale senza produrre variazione conformazionale e, dunque, senza liberare la proteina G (figura 29).

GPCRs: Cambiamenti Conformazionali

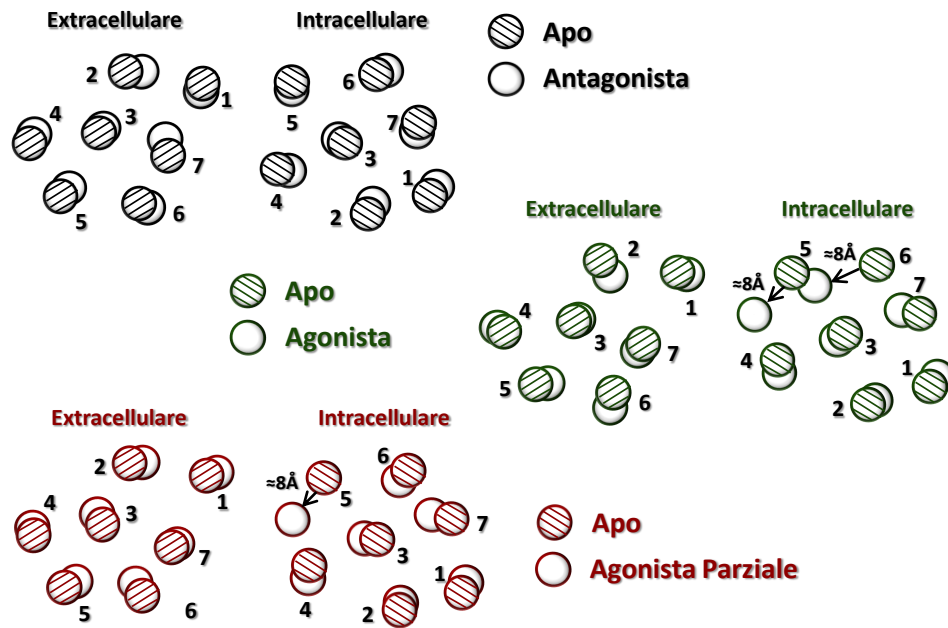


Figura 29 - Cambiamenti conformazionali e ruolo di agonista, agonista parziale e antagonista

Proteine G: ciclo di attivazione

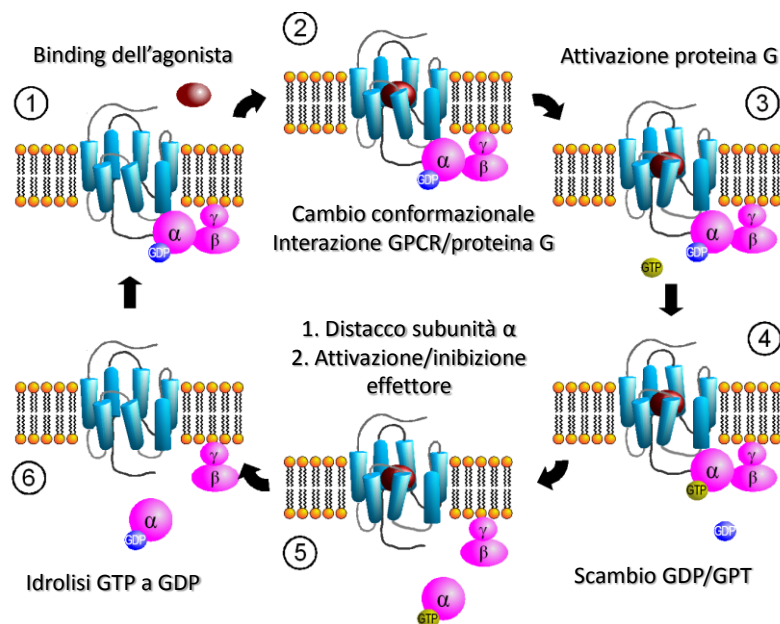


Figura 30 - Ciclo di attivazione della proteina G

Dalla figura 30 si evince che nello stato inattivo la subunità α lega GDP ed è strettamente legata al complesso $\beta\gamma$. Il legame di una molecola-segnaie con il recettore provoca un'alterazione conformazionale, che si riflette direttamente sulla subunità α che, a sua volta, cambia conformazione. Il cambiamento conformazionale determina una dissociazione della subunità α dal complesso $\beta\gamma$, per sostituire poi il GDP legato con un GTP, assumendo così lo stato attivo. Entrambe le unità ora dissociate, possono interagire con proteine bersaglio che sono, generalmente, canali ionici oppure enzimi (adenilciclasi, fosfolipasi, fosfodiesterasi).

Esistono diverse classi di proteine G, di cui le più importanti sono le prime tre:

1. G_s , che attivano l'adenilato ciclasi, e, quindi, incrementano la sintesi dell'AMP ciclico (cAMP);
2. G_i , che inibiscono l'adenilato ciclasi;
3. G_q , che attivano le fosfolipasi;
4. G_o , che attiva la cGMP fosfodiesterasi;
5. G_{12} , che, oltre a inibire i canali per il calcio, aumenta in molte cellule la conduttanza dei canali per il potassio, inducendo effetti iperpolarizzanti

Ruolo delle proteina G nella trasduzione del segnale cellulare

La trasduzione del segnale è un fenomeno che avviene quando una molecola di segnale esterna attiva uno specifico recettore cellulare dentro o fuori la cellula. Tale recettore innescava una risposta cellulare differente a seconda del tipo di cellula, amplificando il segnale a ogni passaggio tramite mediatori citoplasmatici o secondi messaggeri. Come già ricordato, il recettore può essere un canale ionico controllato da ligando (primo messaggero) che, una volta attivato, può indurre una variazione del potenziale di membrana, o un recettore metabotropico associato a proteine G. Le proteine G, in base alla loro natura, indirizzano la risposta verso l'attività di altri enzimi (Fosfolipasi C e Adenilatociclasti) che catalizzano ulteriori informazioni chimiche con produzione di secondi messaggeri (cAMP, DAG, IP_3 oppure calcio). Infine, il segnale è trasmesso alla funzione effettrice tramite il terzo messaggero, substrato di proteinchinasi (figura 31)

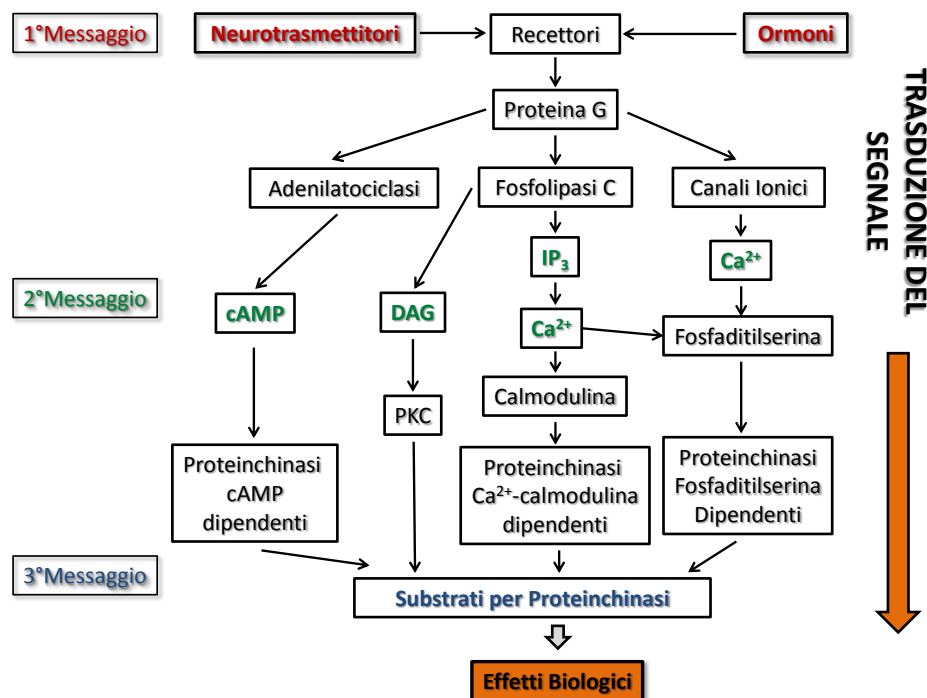


Figura 31 - Vie di trasduzione del segnale cellulare

A seconda della natura della porzione α della proteina G, si ha l'attivazione di una cascata metabolica (figura 32).

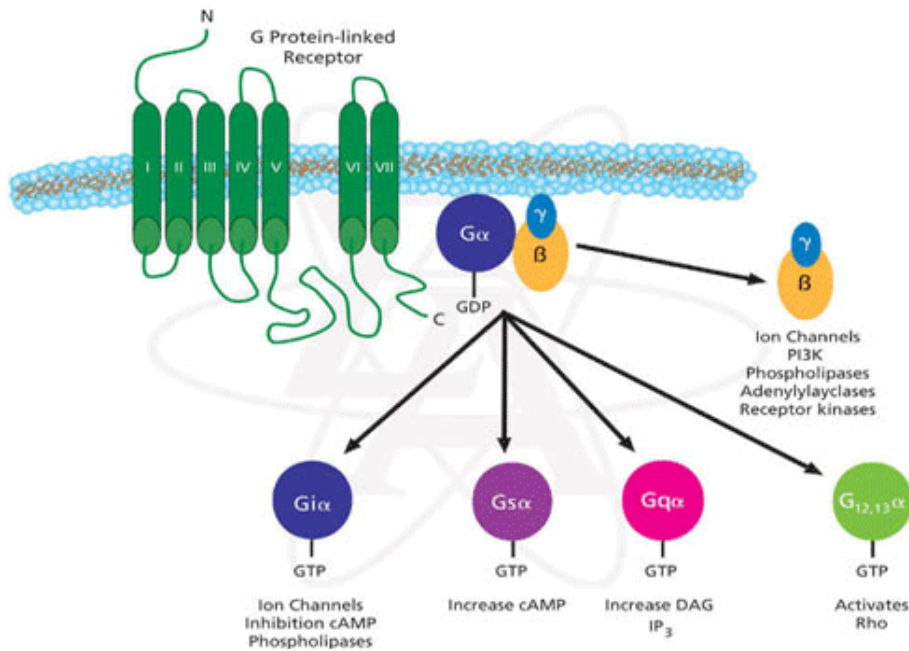


Figura 32 - Tipologie proteina G

Per esempio, la proteina G_s determina una interazione sterica favorevole con la adenilato ciclasi che ha il compito di convertire ATP in AMP ciclico (figura 33).

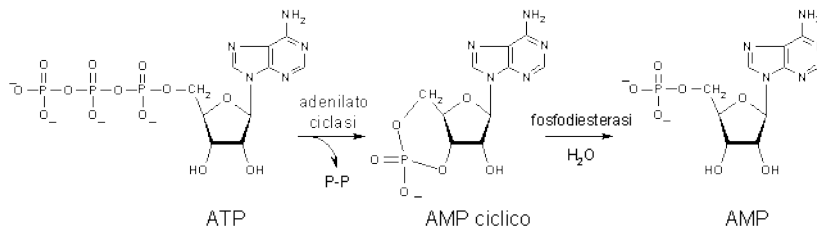


Figura 33 - Sintesi e degradazione di AMP ciclico

Del resto, il legame tra questa proteina e l'enzima, permette che quest'ultimo si renda più disponibile per il substrato, ossia il sito catalitico risulta più efficace in quanto innalza significativamente i livelli di II messaggero. La situazione opposta si verifica invece con una G_i (figura 34).

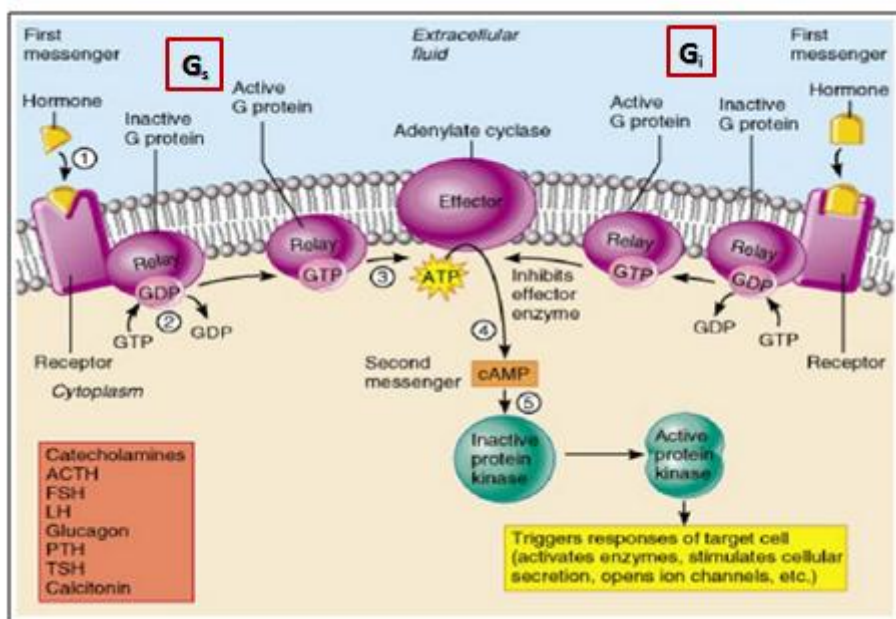


Figura 34 - Recettore accoppiato a proteine G_s/G_i

La proteina G_q , invece, possiede come effettore una fosfolipasi (figura 35). La cascata che ne consegue ha come secondo messaggero il diacilglicerolo (DAG) e l'inositolo trifosfato (IP_3) che, a loro volta, attiveranno un terzo messaggero costituito da una proteinchinasi C o dal rilascio del calcio dal reticolo endoplasmatico. Nel caso di rilascio del calcio intracellulare, si avranno complessi di calcio-calmodulina, responsabili della risposta biologica specifica (figura 36).

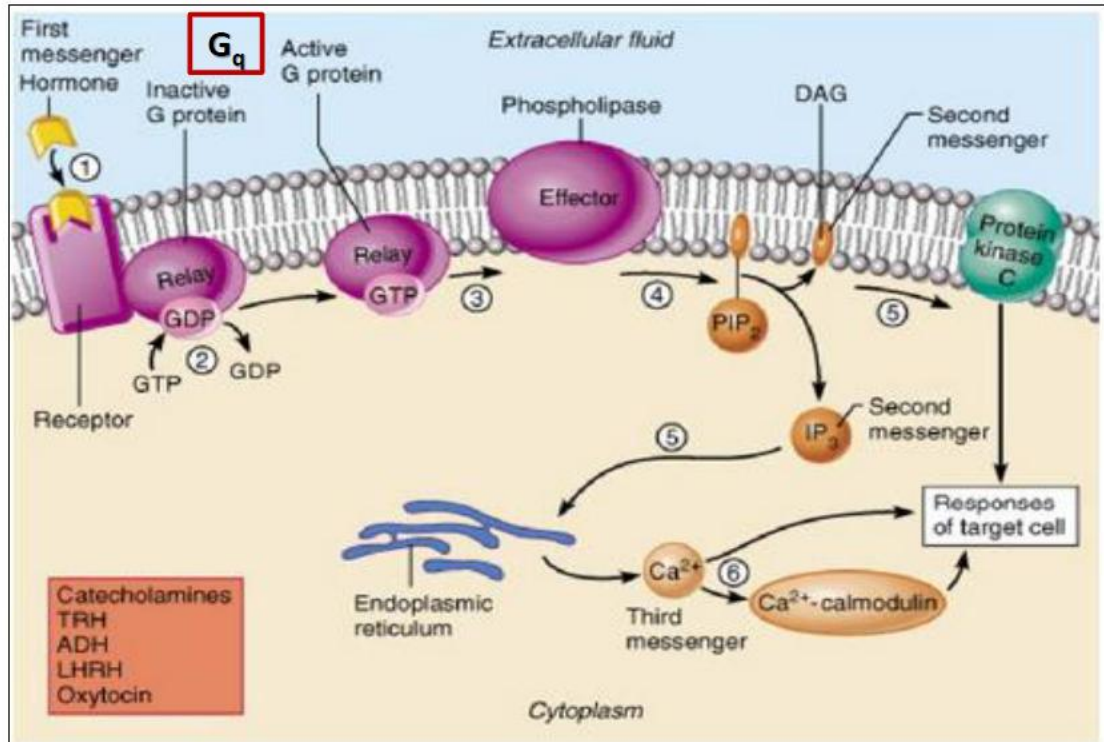


Figura 35 - Recettore accoppiato a G_q

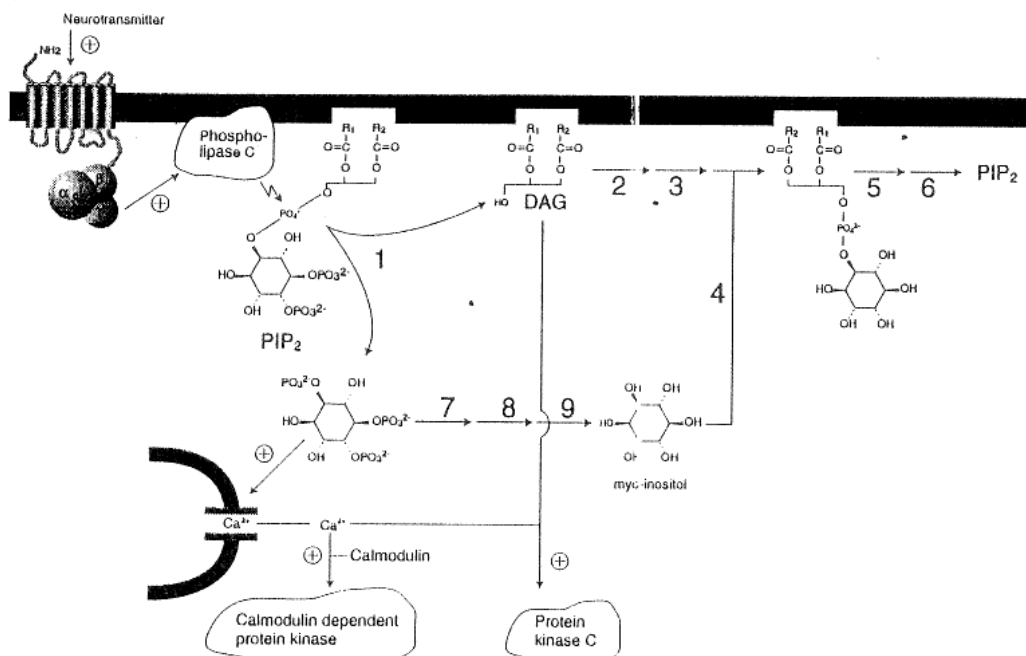


Figura 36 - Fosfolipasi C e attivazione di DAG e IP_3

È importante sottolineare che l'attivazione di un determinato ciclo metabolico o risposta cellulare sarà associata al grado di specializzazione cellulare: per esempio, un aumento di livelli di AMP ciclico non corrisponde, necessariamente, a un incremento della risposta metabolica, poiché tale processo è relativo al grado di differenziazione cellulare di un determinato tessuto o organo.

Un particolare esempio di amplificazione della risposta cellulare è dato dai recettori della adenosina, noti anche come recettori purinergici. Tali recettori hanno come ligando l'adenosina fosforilata (AMP) e sono ancillari poiché in genere sono accoppiati a recettori principali come, per esempio, quelli noradrenergici. Ciò consente che ligandi come l'adrenalina inneschino il segnale, ma che l'amplificazione di tale segnale sia a carico di questa cooperazione.

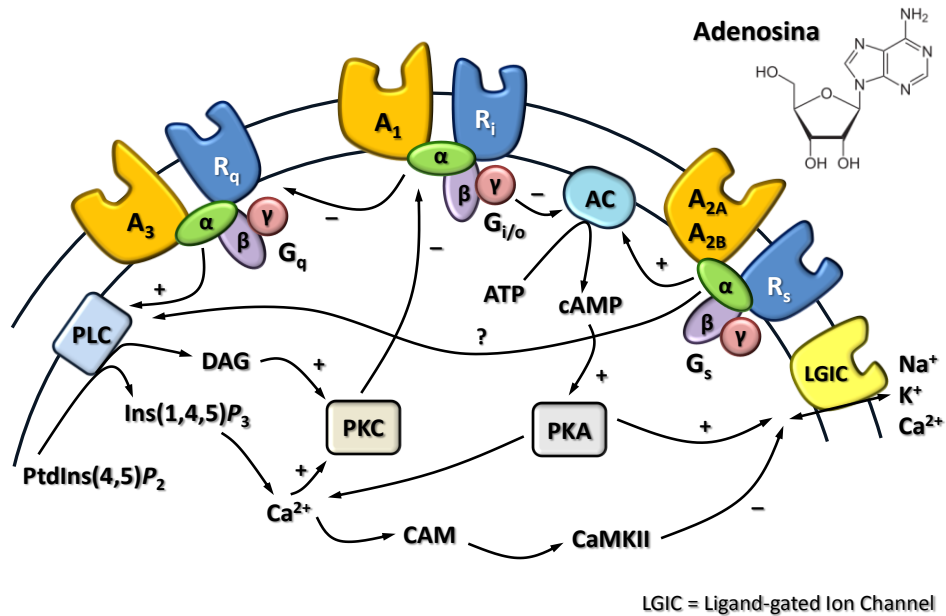


Figura 37 - Ruolo e funzione dei recettori adenosinici

Nelle seguenti tabelle sono elencate le principali ammine biogene e i corrispondenti sottotipi recettoriali, le proteine G associate, effettori e secondi messaggeri (figure 38 e 39).

GPCR: ammine biogene

Agonista	Recettore	Proteina G	Effettore	2°Mess.
Acetilcolina	Muscarinico			
	M ₁ , M ₃ , M ₅ M ₂ , M ₄	G _q G _i	PLC↑ AC↓/Ca ²⁺ ↓/K ⁺ ↑	DAG, IP ₃ cAMP/ioni
Dopamina	Dopaminergico			
	D ₁ , D ₃ , D ₅ D ₂ , D ₄	G _s G _i	AC↑ AC↓/Ca ²⁺ ↓/K ⁺ ↑	cAMP cAMP/ioni
Istamina	Istaminergico			
	H ₁ H ₂ H ₃	G _q G _s -	PLC↑ AC↑ AC↓/Ca ²⁺ ↓/K ⁺ ↑	DAG/IP ₃ cAMP cAMP/ioni

Figura 38 - Ammine biogene

GPCR: ammine biogene

Agonista	Recettore	Proteina G	Effettore	2° Mess.
Noradrenalina	<i>Adrenergico</i>			
	$\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1D}$	G_q	PLC	DAG/IP ₃
	α_{2A}	G_i	AC↓/Ca ²⁺ ↓/K ⁺ ↑	cAMP/ioni
	α_{2B}	G_i	AC↓/Ca ²⁺ ↓	cAMP/ioni
	α_{2C}	G_i	AC↓	cAMP
	β_1	G_s	AC↑/Ca ²⁺ ↑	cAMP
Serotonina	β_2, β_3	G_s	AC↑	cAMP
	<i>Serotoninergico</i>			
	5-HT _{1A} , 5-HT _{1B}			
	5-HT _{1D}	G_i	AC↓/K ⁺	cAMP/ioni
	5-HT _{1E} , 5-HT _{1F}	G_i	AC↓	cAMP
	5-HT _{2A} , 5-HT _{2B}			
	5-HT _{2C}	G_q	PLC↑	DAG/IP ₃
	5-HT ₄ , 5-HT ₆			
	5-HT ₆ , 5-HT ₇	G_s	AC↑	cAMP

Figura 39 - Ammine biogene

2.3 NEUROTRASMETTITORI ENDOGENI E INTERAZIONE RECETTORIALE

In questo paragrafo saranno approfondite le interazioni di legame tra i ligandi endogeni e i loro recettori. In particolare saranno analizzati i seguenti ligandi (figura 40):

- a) **Acetilcolina**
- b) **Dopamina**
- c) **Noradrenalina e adrenalina**
- d) **Serotonina**
- e) **Istamina**

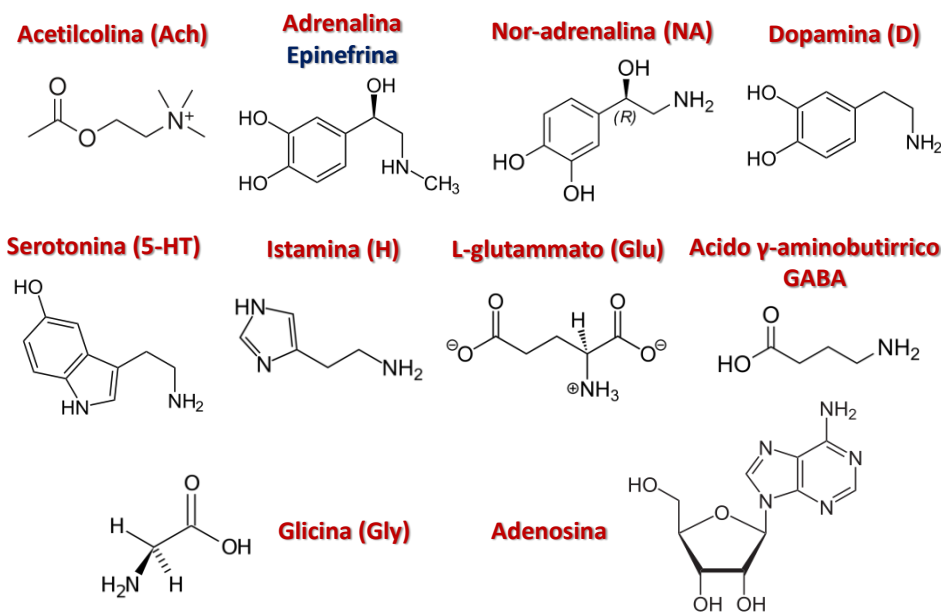


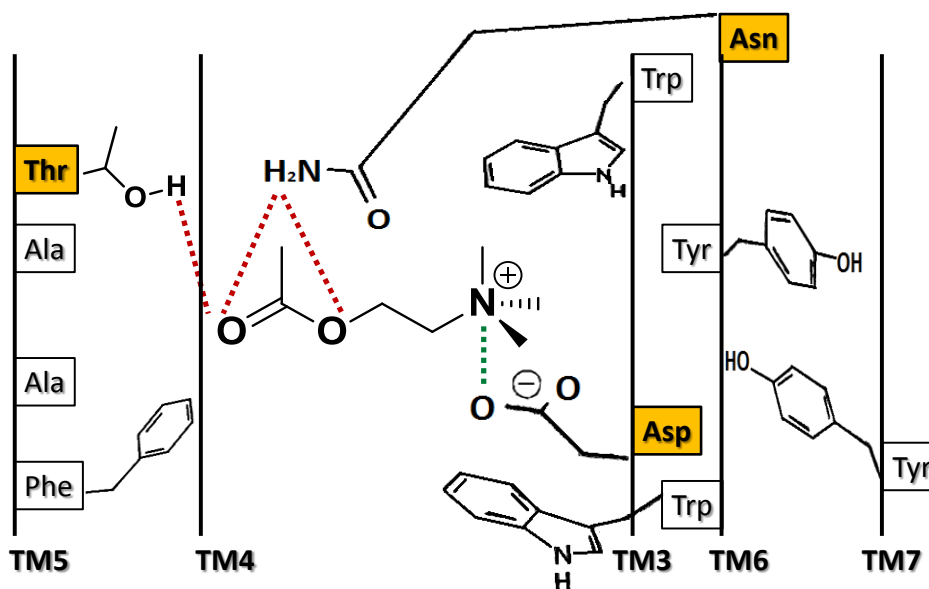
Figura 40 - Neurotrasmettitori e altri mediatori

Nelle figure presenti nelle prossime pagine, le linee verticali rappresentano le eliche transmembrinarie (TM) dei recettori. Inoltre, saranno messi in evidenza gli amminoacidi responsabili dell'interazione con il neurotrasmettitore e chiariti i punti farmacoforici essenziali per l'attivazione recettoriale.

a) Acetilcolina

L'acetilcolina ha le seguenti interazioni con il recettore muscarinico M_1 (figura 41):

- un azoto quaternario con una carica positiva che forma un legame ionico con il carbossilato dell'aspartato 311 dell'elica TM3 (la numerazione dell'aspartato si riferisce all'undicesimo amminoacido che costituisce l'elica 3);
- una parziale carica negativa di un ossigeno carbonilico ($-C=O$) della funzione esterea che forma un legame a idrogeno con un ossidrile treoninico dell'elica TM5;
- il gruppo estereo che forma legami a idrogeno con una funzione ammidica della asparagina dell'elica TM6;
- il metile ($-CH_3$) esercita una interazione idrofobica con l'amide neutra dell'asparagina dell'elica TM6. Al crescere dell'ingombro sterico la molecola andrà in clash, disallineando i legami a idrogeno necessari per l'attivazione recettoriale. In particolare, con una funzione etilica (CH_3-CH_2-) si otterrà un agonismo parziale, mentre inserendo un fenile si avrà un antagonismo colinergico.

Figura 41 - Acetilcolina e recettore M_1

b) Dopamina

La dopamina ha le seguenti interazioni con il recettore dopaminergico D_2 (figura 42):

- un azoto amminico alifatico protonabile che costituisce un legame ionico con carbossilato dell'aspartato 311 dell'elica TM3;
- il sistema catecolico costituisce due legami a idrogeno tra gli ossidrili dell'anello e quelli delle serine dell'elica TM5 (è interessante sottolineare che questi metili sono oggetto di metilazione da parte delle catecol-O-metiltrasferasi (COMT) le quali metabolizzano il ligando);
- l'anello aromatico del sistema catecolico presenta una parziale carica negativa δ^- per l'effetto esercitato dagli ossidrili. Ciò consente una interazione con le fenilalanine appartenenti all'elica TM6 e TM5 dotate una parziale carica positiva δ^+ (complesso a trasferimento di carica anche conosciuto come π -stacking);
- la metilazione degli ossidrili (-OH) a metossile (-OCH₃), oltre a disallineare i legami a idrogeno proficui per l'interazione recettoriale, esercita una polarizzazione minore che sposta il complesso farmaco recettore verso l'effetto antagonista. Invece, la sostituzione degli ossidrili con due atomi di cloro comporta un'interazione più debole e, quindi, un agonismo di tipo parziale.

Dopamina & Recettore D₂

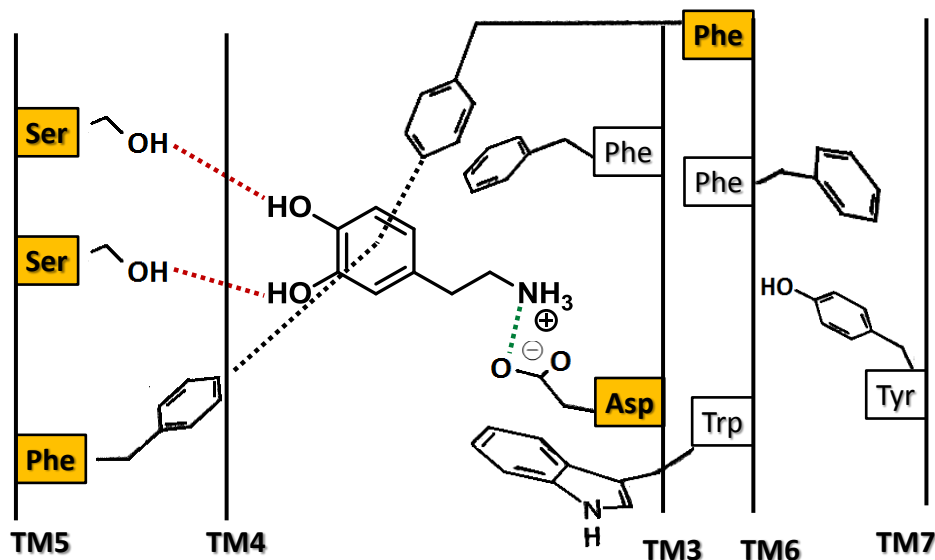


Figura 42 - Dopamina e Recettore D₂

c) Noradrenalina e adrenalina

La noradrenalina e adrenalina hanno le seguenti interazioni con il recettore adrenergico (figura 43):

- nella noradrenalina, l'azoto amminico protonabile forma un legame ionico con il carbossilato dell'aspartato dell'elica TM3; mentre nell'adrenalina, l'azoto protonabile deriva da un'ammina alifatica secondaria. All'aumentare dell'ingombro sterico, si osserva una diversa selettività per i vari recettori adrenergici, in particolare, si nota che nei recettori α si può accomodare fino a un metile; nei recettori β_1 si può accomodare fino a un sostituito di tipo isopropilico; nei recettori β_2 si può, invece, accomodare al massimo un tert-butile. Infine, nei recettori β_3 la porzione accomodabile può essere anche di dimensioni maggiori.
- L'ossidrile presente sulla porzione etilenica è orientato in posizione β (configurazione R). Tale posizione permette la formazione di un legame a idrogeno con una serina dell'elica TM4. Se si elimina l'ossidrile oppure la sua posizione è in α (configurazione S), la molecola risulterà essere un agonista parziale per il recettore adrenergico o agonista dopaminergico.
- L'anello catecolico forma un π -stacking con le fenilalanine dell'eliche TM5 e TM6. Se agli ossidrili catecolici si sostituisce un fenile, si ottiene l'antagonismo, mentre se si sostituisce con atomi di cloro si ottiene l'agonismo parziale.

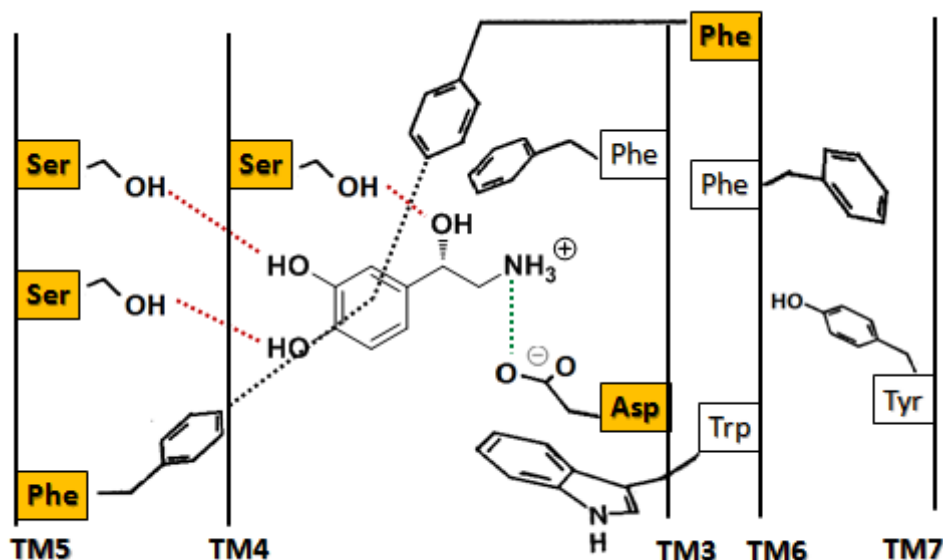


Figura 43 - Noradrenalina e recettore adrenergico

d) Serotonina

La serotonina ha le seguenti interazioni con il recettore serotoninergico (figura 44):

- L'azoto protonabile costituisce un legame ionico con il carbossilato dell'aspartato dell'elica TM3;
- L'ossidrile dell'anello indolico interagisce, attraverso un legame a idrogeno, con la serina presente sull'elica TM5;
- L'anello indolico costituisce un π -stacking con le due fenilalanine delle eliche TM5 e TM6;
- L'azoto indolico, attraverso un legame idrogeno, interagisce con una serina dell'elica TM4;
- la flessibilità della catena che reca l'azoto protonabile permette un diverso orientamento nei vari sottotipi recettoriali. Ne deriva che l'azoto protonabile realizza interazioni differenti a seconda dello spazio recettoriale disponibile. In particolare, nel sottotipo recettoriale 5-HT_{2A}, i tre atomi di idrogeno dell'azoto prendono rapporti con un aspartato 74, una serina 78 e una serina 199. Nel sottotipo recettoriale 5-HT_{2B}, l'interazione avviene con un aspartato 71 e una serina 75, mentre non si realizza l'interazione con l'altra serina. Nel sottotipo recettoriale 5-HT_{2C} si ripete l'interazione con l'aspartato 74 e la serina 78, ma varia ulteriormente l'intorno chimico e la catena etilenica può accomodarsi in modo da seguire un'interazione migliore con l'aspartato. Questo orientamento, e le diverse distanze farmacoforiche che si determinano, potrebbe risultare, almeno teoricamente, una valida strategia per ottenere una certa selettività recettoriale, utilizzando scaffold rigidi molecolari.

Serotonina & Recettore 5-HT₂

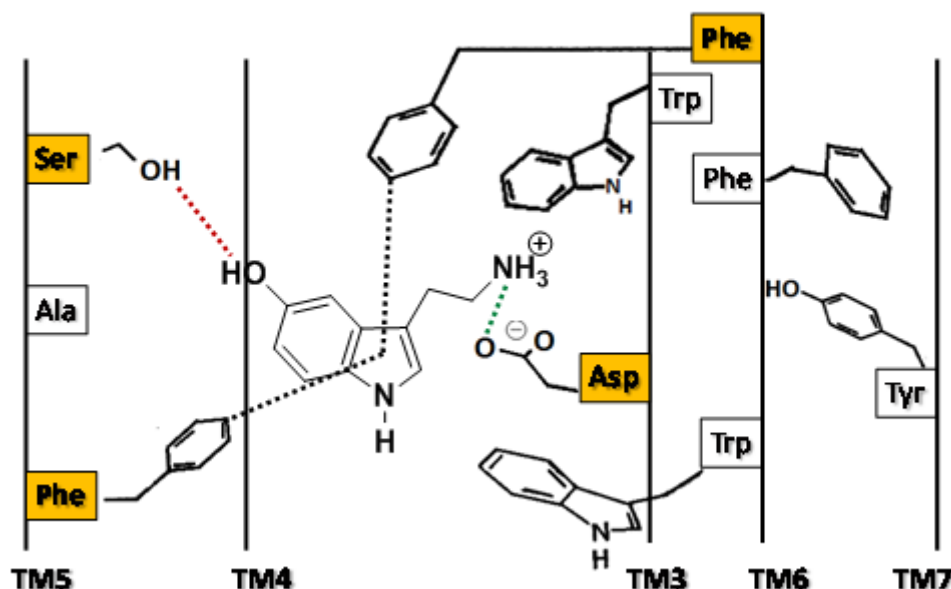
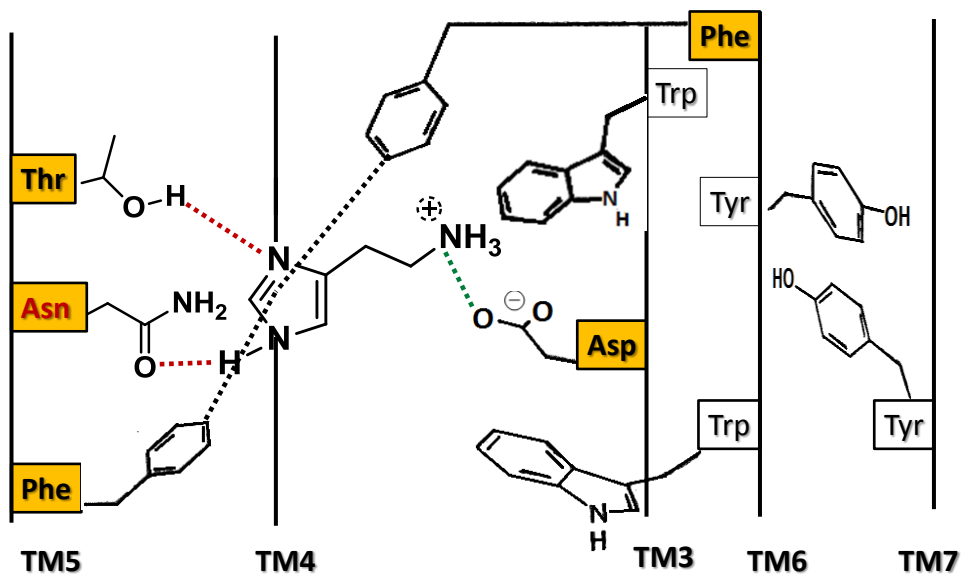


Figura 44 - Serotonina e recettore 5-HT₂

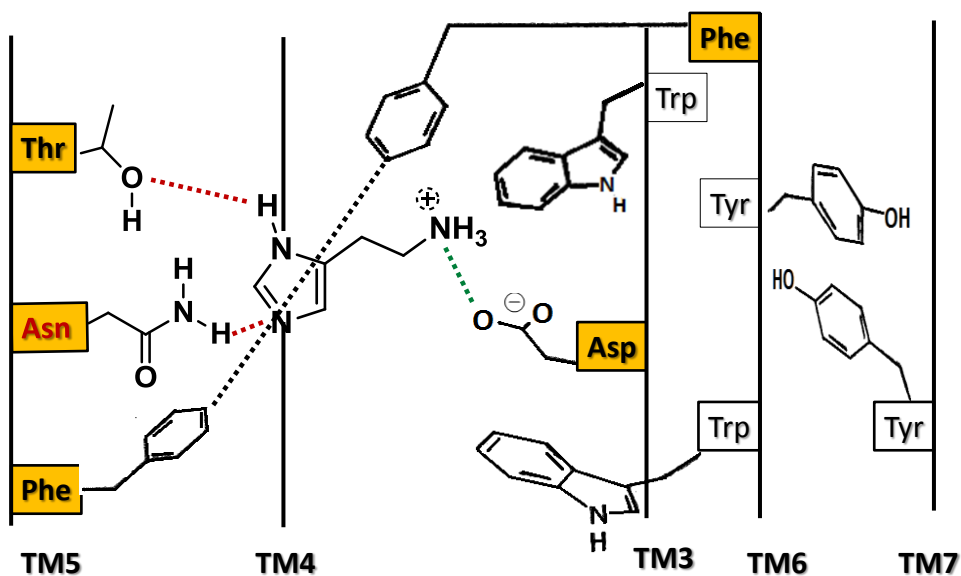
e) Istamina

L'istamina ha le seguenti interazioni con il recettore istaminergico:

- l'azoto protonabile costituisce un legame ionico con il carbossilato dell'aspartato dell'elica TM3;
- l'anello imidazolico costituisce un π -stacking con le due fenilalanine delle eliche TM5 e TM6;
- nell'istamina si verifica una particolare condizione chimica che prevede l'esistenza di due forme tautomeriche, il tautomero π (detto anche *prossimale*, perché l'idrogeno è più vicino alla catena etilenamminica) e il tautomero τ (detto anche *distale*, perché l'idrogeno è più lontano dalla catena etilenamminica). Questa tautomeria permette al ligando di adattarsi ai recettori H₁ e H₂ in modi differenti. Tuttavia, siccome la barriera energetica per passare da un tautomero all'altro non è elevata, l'istamina, man mano che si avvicina al sito recettoriale, tende ad assumere una forma che possa garantirne l'attivazione. Così, nel recettore H-1, in corrispondenza delle posizioni che si interfacciano con l'anello imidazolico, sono presenti sull'elica TM5 una treonina e una asparagina; nel recettore H₂, invece, al posto dell'asparagina, è presente un aspartato e, pertanto, si verifica un'interazione più forte. In particolare, il tautomero π dell'istamina si adatta al recettore H₁ (figura 47) attraverso i seguenti legami:
 - a. l'idrogeno sull'azoto dell'anello imidazolico interagisce con l'ossigeno in catena laterale della treonina formando un legame idrogeno;
 - b. l'altro azoto dell'anello imidazolico interagisce con l'asparagina formando un legame idrogeno.

Figura 45 - Istamina τ e recettore H_1

Nel tautomero τ dell'istamina, invece, la treonina interagirà con l'azoto e l'asparagina con l'atomo di idrogeno dell'azoto *distale* (figura 46).

Figura 46 - Istamina π e recettore H_1

Il tautomero τ dell'istamina si lega al recettore H_2 (figura 47) attraverso i seguenti legami:

- l'azoto dell'anello imidazolico interagisce con l'idrogeno della treonina attraverso un legame a idrogeno;
- l'idrogeno dell'azoto *distale* interagisce con l'ossigeno dell'aspartato.

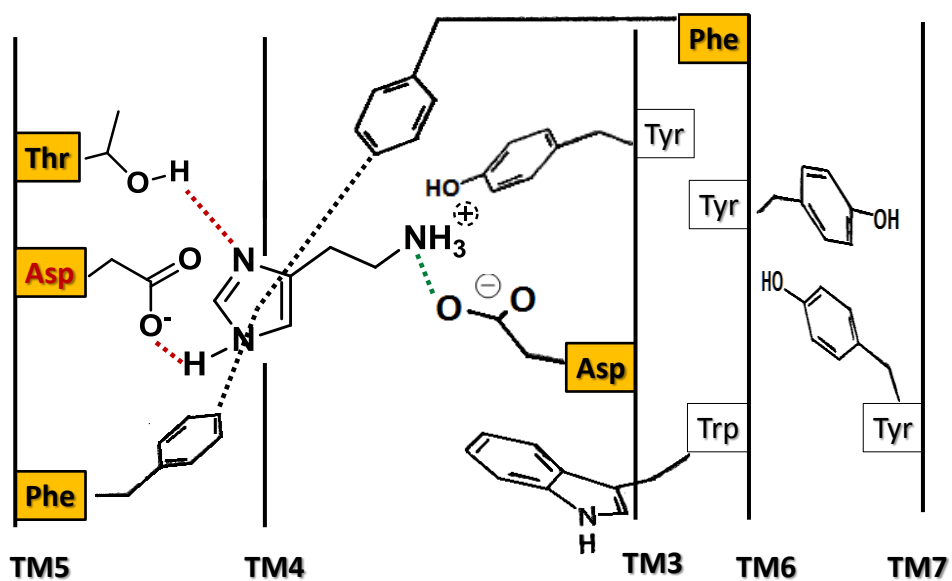


Figura 47 - Istamina τ e recettore H_2

L'istamina adatterà quindi la sua forma τ al recettore H_2 poiché si formerà un legame più forte e la stabilizzazione di una forma tautomeria rispetto a un'altra sarà sfruttata come fattore di selettività (si veda il capitolo dedicato ai farmaci antistaminici e antiulcera).

Capitolo Terzo

Il farmacoforo

PUNTI CHIAVE

- ✓ Il farmacoforo è la più piccola unità strutturale della molecola di un farmaco responsabile della sua attività biologica.
- ✓ Un farmacoforo tridimensionale permette di specificare la relazione spaziale tra i gruppi.
- ✓ Per costituire un modello farmacoforico è necessario individuare un gruppo di molecole che si leghino a un determinato target in modo da modificarne la funzionalità biologica. La scoperta di queste molecole può essere attuata attraverso diversi approcci: screening di prodotti naturali; screening causale di prodotti di sintesi; progettazione razionale; scoperta di nuovi farmaci attraverso l'osservazione degli effetti collaterali.

3.1 INTRODUZIONE

Il farmacoforo è stato definito da Paul Ehrlich, nel 1909, la più piccola unità strutturale della molecola di un farmaco responsabile della sua attività biologica. È costituita da un insieme di gruppi funzionali (detti anche elementi o gruppi funzionali) disposti opportunamente nelle tre dimensioni spaziali che interagiscono con un recettore o un bersaglio biologico dando origine a una risposta biologica. Del resto, la conoscenza tridimensionale del farmacoforo è indispensabile per una progettazione razionale dei farmaci (figura 1).

«La più piccola unità strutturale di un farmaco, costituita da un insieme di gruppi funzionali disposti opportunamente nelle tre dimensioni spaziali che, interagendo specificatamente con un recettore, è responsabile dell'attività biologica.»



Paul Ehrlich

La conoscenza della struttura tridimensionale del farmacoforo è indispensabile per una progettazione razionale dei farmaci

Figura 1 - Farmacoforo: definizione

Nella progettazione di un farmaco, il termine “farmacoforo” dunque, indica una serie di caratteristiche comuni ad alcune molecole attive, come, per esempio

- i gruppi idrogeno-donatori e idrogeno-accettori,
- i gruppi carichi positivamente e negativamente,
- le regioni idrofobiche (alifatiche o aromatiche).

Una volta scelto un set di molecole attive e riconosciute le possibili *features comuni*, la ricerca di un farmacoforo consiste nell'individuare quella figura geometrica rigida, le cui conformazioni, per ogni singola molecola, consentono il migliore allineamento dei punti farmacoforici.

A tal proposito, può essere utile alla comprensione del farmacoforo un confronto tra una ricerca tridimensionale (3D) e una bidimensionale (2D). La ricerca di sottostruttura 2D è una tecnica molto efficace per identificare molecole con caratteristiche particolari (o combinazione di caratteristiche, visto che la sottostruttura può contenere frammenti scollegati). Questa tecnica risulta essere tuttavia limitata poiché i recettori non riconoscono le sottostrutture, bensì le caratteristiche stereo-elettroniche tridimensionali di una molecola. Per questa ragione, in un database di ricerca 3D è possibile trovare molecole che soddisfino in modo complementare i requisiti chimici e geometrici del recettore. Un database 3D contiene, infatti, informazioni sulle proprietà conformazionali e le caratteristiche funzionali delle molecole. Inoltre, a differenza di una ricerca 2D, la ricerca 3D può consentire di determinare una serie di lead compaund (figura 2).

- Un *lead compound* è un composto dotato di bassa affinità verso il target biologico
- Costituisce il punto d'inizio nella scoperta e sviluppo di un farmaco
- Caratteristiche di un *lead*:
 - Strutture chimiche relativamente semplici
 - Facile accessibilità sintetica
 - Buone caratteristiche ADME
- L'individuazione del farmacoforo nel *lead* può essere sperimentalmente determinata attraverso le relazioni struttura-attività (SARs)

Figura 2 - *Lead compound*

Un farmacoforo tridimensionale permette di specificare la relazione spaziale tra i gruppi. Per esempio, un farmacoforo 3D usato per gli antistaminici contiene due anelli aromatici e uno di azoto protonabile distribuiti come mostrato nella figura 3.

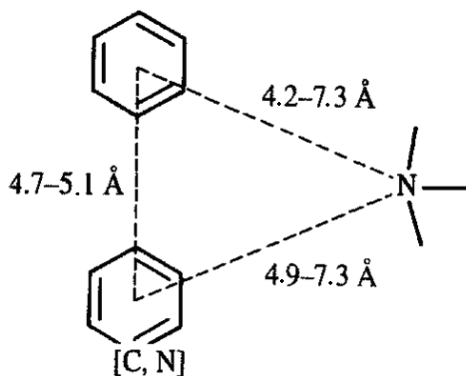


Figura 3 - Esempio farmacoforo 3D usato per gli antistaminici

Nella figura 4 si possono osservare alcuni antagonisti corrispondenti:

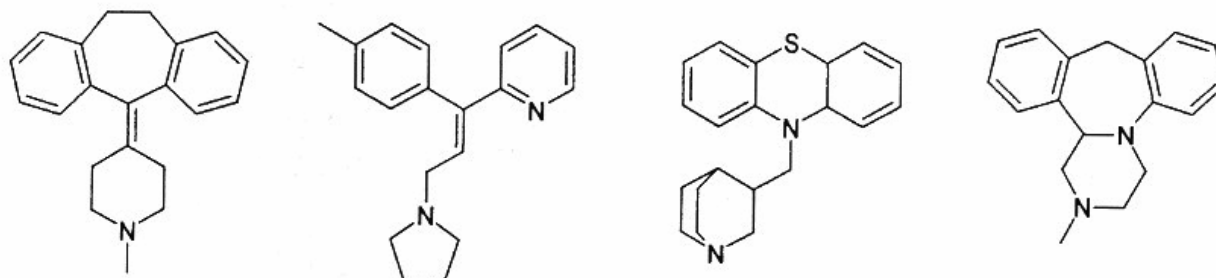


Figura 4 - Esempio di inibitori corrispondenti

È importante sottolineare che, talvolta, un elemento strutturale non stabilisce interazioni nel sito di legame, ma risulta comunque essenziale. Pertanto le porzioni coinvolte in interazioni importanti con il target sono dette farmacoforiche quando risultano necessarie ai fini dell'attività biologica, mentre le porzioni che stabiliscono interazioni deboli con il target sono dette accessorie quando la loro rimozione riduce ma non abolisce l'attività.

3.2 CARATTERIZZAZIONE DEL FARMACOFORO

Lo sviluppo di metodi per lo studio delle conformazioni dei ligandi ha stimolato la ricerca dell'influenza della struttura tridimensionale delle molecole sulla loro attività chimica e biologica. Per costituire un modello farmacoforico è necessario individuare un gruppo di molecole che si leghino a un determinato target in modo da modificarne la funzionalità biologica. La scoperta di queste molecole può essere attuata attraverso diversi approcci:

- screening di prodotti naturali**
- screening causale di prodotti di sintesi**
- progettazione razionale**
- scoperta di nuovi farmaci attraverso l'osservazione degli effetti collaterali**

a) SCREENING DI PRODOTTI NATURALI

Fino alla fine del Secolo XIX, lo sviluppo di nuove entità chimiche per scopi medicinali era assicurato dallo studio di composti naturali.

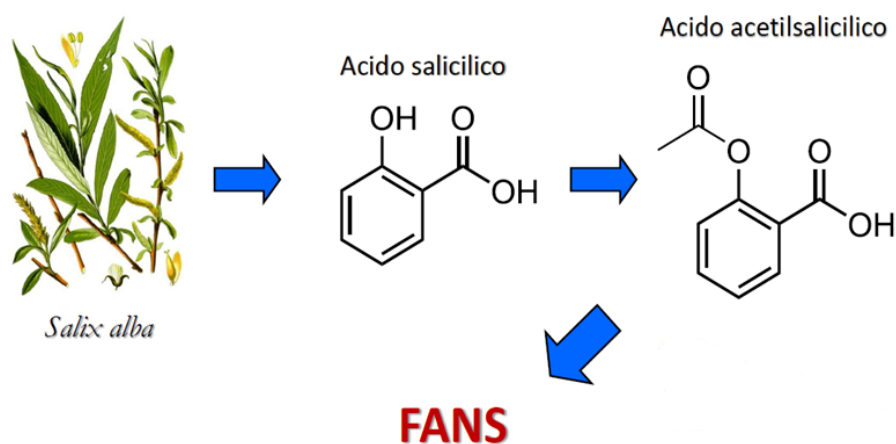


Figura 5 - Esempio di screening di prodotti naturali

Da prodotti vegetali o anche metaboliti di organismi marini o terrestri è possibile estrarre molecole che abbiano una determinata attività biologica.

A questo proposito può essere citato il caso della morfina che deriva dal *Papaverum Somniferum* o della cocaina estratta dalle piante di Coca. Quest'ultimo caso è piuttosto interessante poiché gli anestetici locali possono essere considerati una sorta di derivazione chimica della cocaina in quanto sono molecole che contengono lo stesso farmacoforo di quest'ultima.

Un altro esempio di interesse è quello dell'acido salicilico estratto dal salice che mostra proprietà antinfiammatorie. L'acido salicilico però non può essere utilizzato come tale perché è anche un potente cheratolitico che genera ulcere gastriche. Per questa ragione è stata modificata la sua struttura al fine di renderla più lipofila e così è stato sintetizzato l'acido acetilsalicilico (Aspirina).

È importante sottolineare che molte scoperte avvenute in campo farmacologico siano state spesso frutto del Caso: per riferirsi a questo tipo di evenienze si utilizza il concetto di serendipity.

b) SCREENING CASUALE DI PRODOTTI DI SINTESI

Nell'era moderna ci sono numerose possibilità per individuare i lead, i precursori e i punti di partenza per la progettazione di una sostanza migliore. La scelta di un target terapeutico dipende da una serie di fattori:

- presenza di una malattia, importanza della malattia;
- considerazioni economiche (impatto economico della malattia);
- drugability del target.

La drugability del target è l'attitudine di un target (recettore, enzima, canale ionico, eccetera) a essere modulato da piccole molecole (farmaci), indipendentemente dalle tecnologie applicate. Modulare le interazioni proteina-proteina con una piccola molecola è, per esempio, sicuramente più difficile che competere con un piccolo ligando endogeno per il legame al suo recettore. La scelta del target influenza la riuscita della progettazione razionale dei farmaci. Una volta individuato il target è necessario stabilire i candidati molecolari che si leghino a esso e ne modulino l'attività (figura 6).

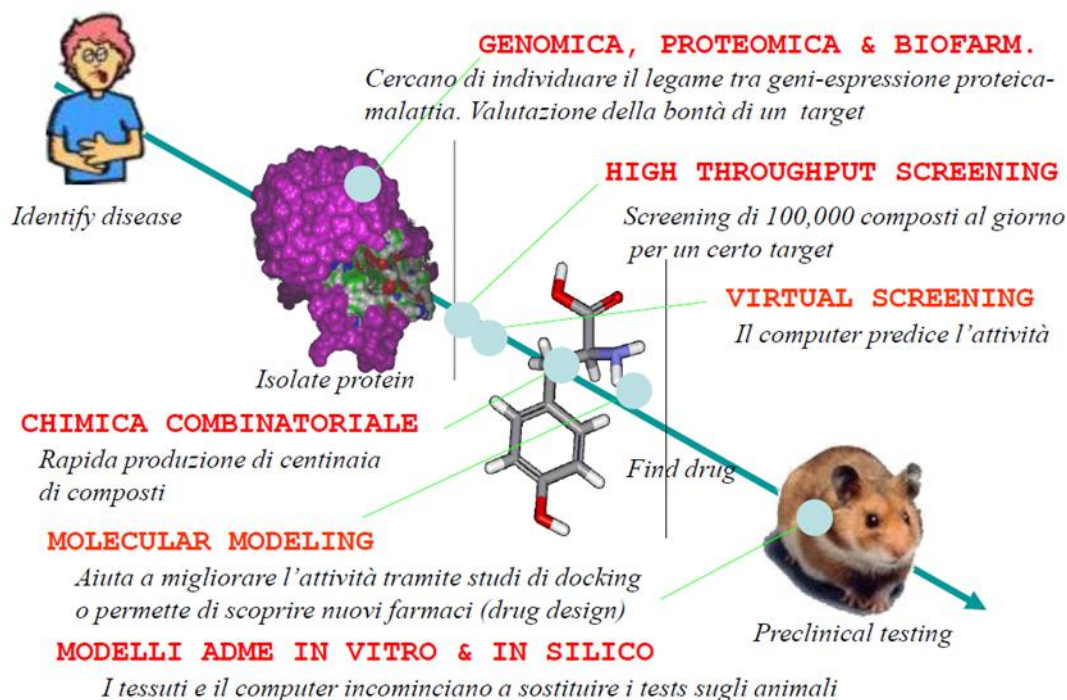


Figura 6 - Screening casuale di prodotti di sintesi

Attualmente, dallo studio dei geni è stato possibile identificare nuovi target proteici: questi ultimi hanno in farmacologia un ruolo significativo poiché alcuni geni modificati possono essere causa di malattie. Le discipline che si occupano di queste problematiche sono la “genomica strutturale”, il cui scopo è la mappatura e il sequenziamento; la “genomica funzionale”, che studia in che modo i geni si attivano in una cellula e sono tradotti in proteine; la “proteomica”, che studia il “proteoma”, vale a dire l'intero complesso di proteine presenti in una cellula (figura 7).

Proteomica

Scopi della proteomica: determinazione della sequenza aminoacidica (struttura tridimensionale, funzione, il modo in cui interagiscono tra loro con le altre molecole).

La proteomica punta a determinare, con metodi chimici e fisico-chimici propri, l'intero corredo delle proteine espresso in una cellula.

La correlazione dei dati proteomici con quelli genomici dovrebbe consentire di stabilire l'effettivo ruolo sia delle proteine, sia dei geni, e, quindi, scoprire nuovi bersagli proteici di interesse farmacologico.

La **proteomica clinica** è una scienza che si prefigge di sviluppare tecnologie per la cura dei pazienti attraverso l'analisi e lo studio dei proteomi delle diverse cellule, sane e malate. Questa nuova tecnologia di ricerca è usata allo scopo di individuare proteine che possano essere utilizzate (per esempio i marker precoci nei tessuti malati di tumori).

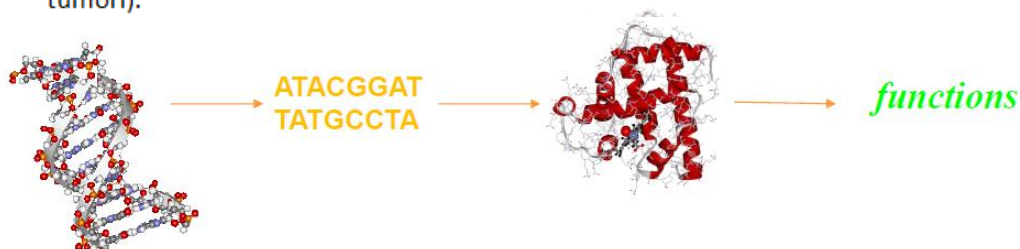


Figura 7 - La proteomica

La maggior parte dei farmaci si lega alle proteine modulandone l'attività. Tuttavia, una proteina appartiene al “druggable genome” solo se capace di interagire con una molecola drug-like (figura 8).

Vi sono 4 tipi di biomolecole che possono interagire con piccole molecole (drugs) e sono: **proteine, polisaccaridi, lipidi e acidi nucleici**. A giudicare dai farmaci entrati in commercio, è facile avere come target una proteina mentre non è facile avere come target polisaccaridi o lipidi, anche gli acidi nucleici sono targets difficili.

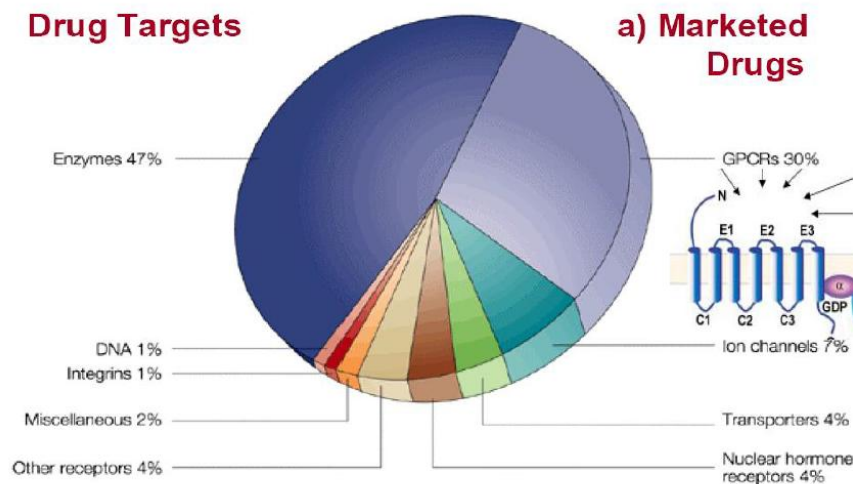


Figura 8

Le molecole drug-like hanno la potenzialità di diventare farmaci (drugs), ossia posseggono le potenzialità chimico-fisiche (legame alla proteina e modulazione della sua funzione: agonista, antagonista; biodisponibilità, assenza di tossicità eccetera) per diventare un farmaco.

Le metodologie che permettono l'ottimizzazione del lead o la ricerca di un nuovo composto attivo sono molteplici, le principali sono indicate nella figura 9.

Esse sono:

- **CHIMICA COMBINATORIALE**
- **HIGH THROUGHPUT SCREENING (HTS)**
- **MOLECULAR MODELING**

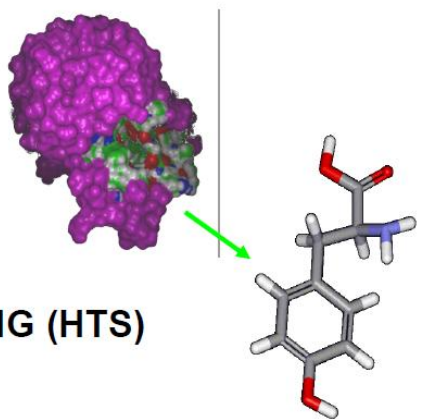


Figura 9 - Principali metodologie per l'ottimizzazione del lead

Con la chimica combinatoriale si parte da una struttura di base chiamata “scaffold” (impalcatura) che, spesso, è una “struttura privilegiata” in grado di legare molti recettori. Il principale obiettivo di chi sintetizza un nuovo farmaco è selezionare molecole che non si leghino a troppi recettori contemporaneamente poiché in questo caso si avrebbe un farmaco con molti effetti collaterali. Si dovrà pertanto puntare a creare un farmaco che si leghi al recettore in esame, in modo da poterlo poi modificare, decorare in maniera opportuna e conferirgli selettività.

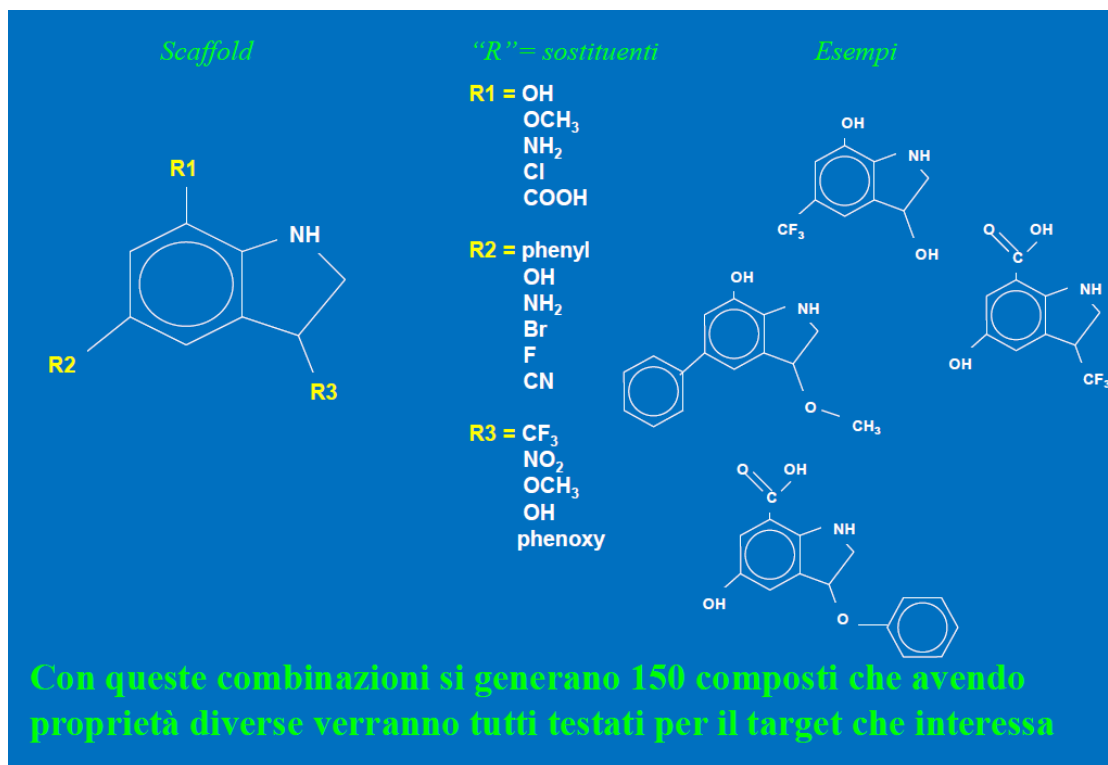


Figura 10 - Chimica Combinatoria

Con la High Throughput Screening (HTS) si parte da uno scaffold sul quale si innestano diversi sostituenti da cui sarà definita una libreria di possibili combinazioni, le quali andranno poi testate in maniera automatizzata. Attualmente esistono screening che lavorando in contemporanea e in parallelo permettono di saggiare prodotti di sintesi su larga scala.

- L'evoluzione di questo approccio è rappresentato dall'**HTS** (High Throughput Screening) screening ad alte prestazioni
- Si possono saggiare migliaia di composti attraverso sistemi robotizzati controllati da un computer



Figura 11 - High Throughput Screening

Consiste nel testare in maniera automatica migliaia di composti verso un certo target.

Si possono testare anche 500.000 composti a settimana.

Ormai è una tecnica di routine in tutte le maggiori compagnie Farmaceutiche.

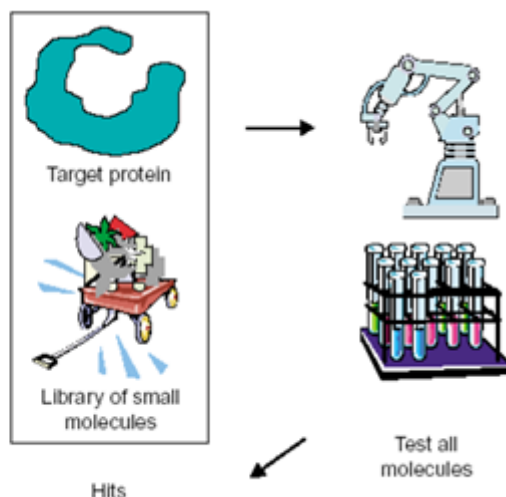


Figura 12 - High Throughput Screening

Molti farmaci di recente scoperta derivano proprio dall'High-throughput screening.

c) PROGETTAZIONE RAZIONALE

Con la cosiddetta progettazione razionale ("Rational Drug Design") è possibile realizzare in maniera razionale nuove entità chimiche dotate di un'attività biologica. Tali tecniche si avvalgono dell'uso di calcolatori computerizzati.

L'obiettivo di una procedura nota come "mappatura del farmacoforo" è determinare i possibili farmacofori 3D a partire da una serie di principi attivi. Questa procedura è utilizzata quando non è disponibile una struttura sperimentale della macromolecola di destinazione. Una volta che un farmacoforo è stato sviluppato, può essere utilizzato per trovare o proporre altre molecole attive.

- Un ideale modello farmacoforico deve:
 - Fornire un modello che spieghi il diverso grado di attività di composti chimicamente eterogenei
 - Giustificare l'inattività di derivati strutturalmente simili
 - Determinare i fattori che distinguono tra agonisti ed antagonisti
 - Giustificare la possibile stereoselettività dei composti esaminati
- Un Farmacoforo può essere utilizzato per :
 - Per **cercare in *databases*** altre molecole che contenendo lo stesso farmacoforo che possono essere nuovi leads.
 - Per **spiegare le SAR** di una serie di molecole
 - Può essere utilizzato come base per la **progettazione** di nuove molecole

Figura 13 - Farmacoforo: obiettivi e strumenti

È necessario sottolineare che sussistono due aspetti da tenere in considerazione nel momento in cui si calcolano i farmacofori 3D. In primo luogo, è doveroso tener conto delle proprietà conformazionali delle molecole, salvo che tali molecole non siano completamente rigide. In secondo luogo, bisogna stabilire quali combinazioni di gruppi farmacoforici sono comuni alle molecole e possono dunque essere posizionati con un orientamento simile nello spazio.

È importante sottolineare che questi approcci alla ricerca di farmacofori 3D sottintendono che tutte le molecole si leghino nello stesso modo alla macromolecola target di interesse.

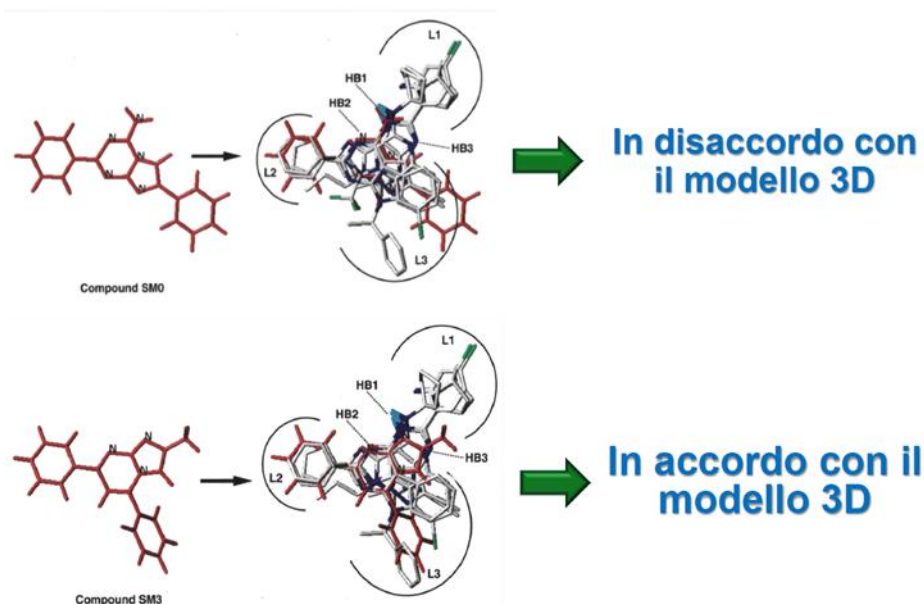


Figura 14 - Modelli di farmaco foro in 3D

Il punto di partenza per la progettazione dei farmaci è individuare un lead che sia già una molecola dotata di un minimo di attività e che sia facilmente sintetizzabile e derivatizzabile. Solo in tal modo, infatti, è possibile ridurre il rischio di perdere l'investimento dei capitali finanziari necessari per sviluppare la ricerca scientifica.

In una progettazione razionale, è possibile distinguere due diverse tipologie di metodologia:

- metodologie basate sui ligandi;
- metodologie basate sui recettori.

Inoltre, queste due metodologie possono essere combinate in un approccio misto.

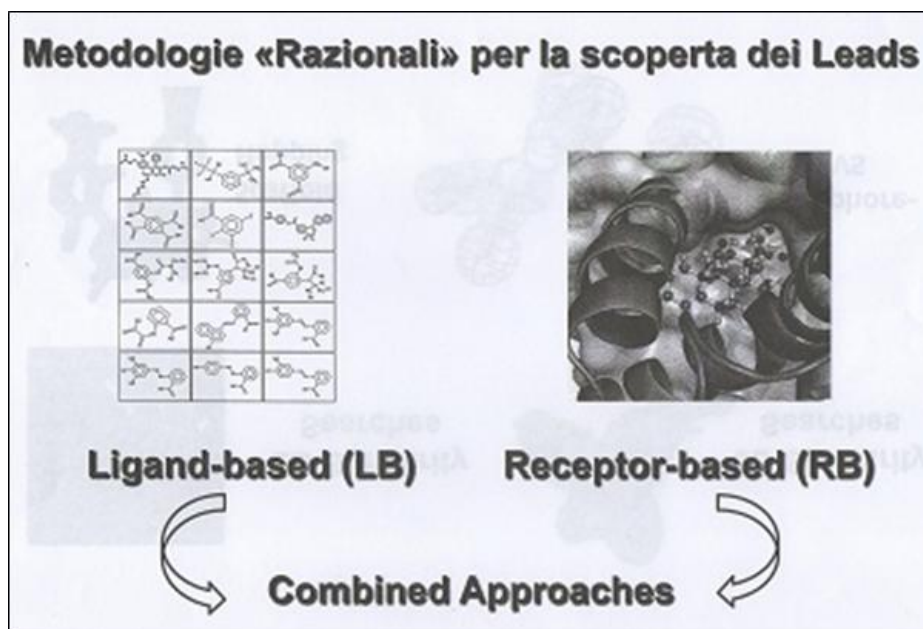


Figura 15 - Metodologie razionali per la scoperta dei lead

Le metodologie basate sul ligando sfruttano la conoscenza pregressa di un certo numero di ligandi già attivi su una proteina target. Nel caso non si abbiano informazioni strutturali dettagliate sul recettore di destinazione, è comunque possibile ricavare un modello astratto che individui le principali caratteristiche di una serie di molecole attive. In particolare, si possono distinguere tre casi:

- Se si conosce solamente una molecola attiva, si procede per similitudine con altri composti mediante descrittori chimici 1D/2D/3D.
- Se si conoscono sia composti attivi sia inattivi, e i composti attivi sono troppo eterogenei per individuare un farmacoforo comune, si procede utilizzando metodologie matematico-statistiche di varia natura.
- Se si conoscono diversi composti attivi, si procede identificando un farmacoforo tridimensionale comune in modo da poter effettuare una ricerca in database 3D.

La metodologia basata sul recettore, invece, può essere realizzata sia a livello industriale, sia accademico, e permette di scoprire nuove entità chimiche attraverso calcoli di chimica computazionale. Questa metodologia – che deriva dallo studio del target biologico con un'analisi della struttura tridimensionale ottenuta attraverso la cristallografia a raggi X – permette di conoscere l'affinità di una molecola con un recettore. Attraverso il virtual screening, ossia programmi informatici di docking molecolare, può essere infatti sviluppata una proiezione della struttura tridimensionale che simula le possibili interazioni tra molecole e recettori (figure 16 e 17).

Molecular Docking

È un approccio computazionale per la predizione dell' interazione tra due molecole e.s. una proteina e un ligando.

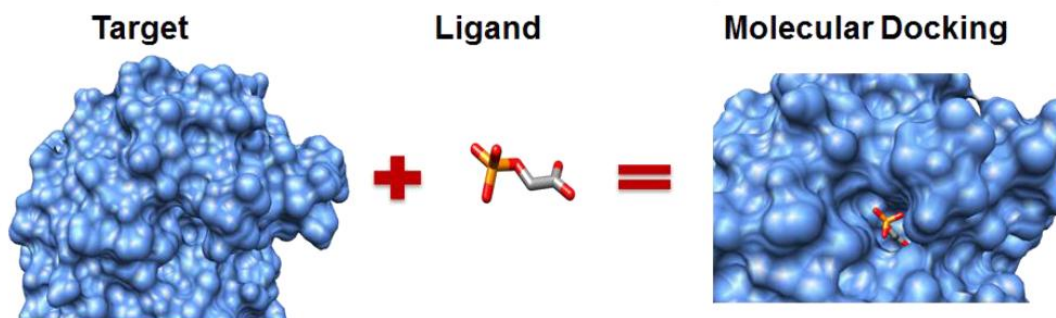


Figura 16 - Docking molecolare

Structure-Based Virtual Screening

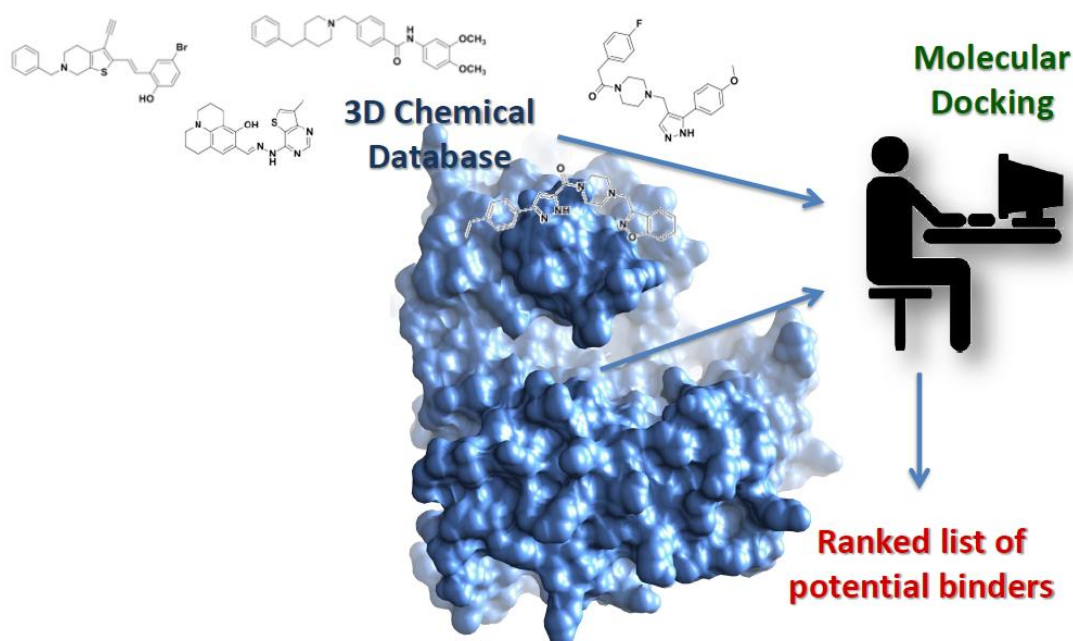


Figura 17 - Virtual screening

Un farmaco si lega a un recettore se soddisfa due caratteristiche:

- la complementarità sterica (concetto chiave-serratura);
- la complementarità elettrostatica, ossia una complementarità di cariche.

La complementarità sterica è espressione peculiare della forma della molecola. La complementarità elettrostatica è invece espressione dei gruppi che danno l'interazione farmaco-recettore, come per esempio quelli donatori di legami a idrogeno, quelli accettori di legami a idrogeno, quelli carichi positivamente, quelli carichi negativamente, quelli idrofobici o quelli aromatici.

Per individuare un farmacoforo complementare a un determinato target, è necessario trovare all'interno di un database apposito, un farmacoforo di interesse in modo che, successivamente, il programma di docking possa definirne le modalità di legame con un recettore. Le diverse possibilità che risulteranno dal docking molecolare saranno infine confrontate attraverso lo studio delle rispettive relazioni struttura-attività (SARs) (figure 18 e 19).

SARs

- Consistono nell'apporto di modifiche strutturali al composto d'interesse e successiva valutazione delle attività del nuovo derivato
- Tali modifiche possono riguardare:
 - Semplificazioni della struttura di partenza
 - Alterazioni delle catene alchiliche
 - Irrigidimenti strutturali
 - Sostituzioni **bioisosteriche** e non
- Permettono l'identificazione dei gruppi funzionali capaci di evocare una risposta biologica

Figura 18 - SARs

Gli studi SARs: le DHPs

Le **diidropiridine (DHPs)** sono bloccanti dei canali del calcio voltage-dipendenti di tipo L, localizzati a livello dei vasi periferici

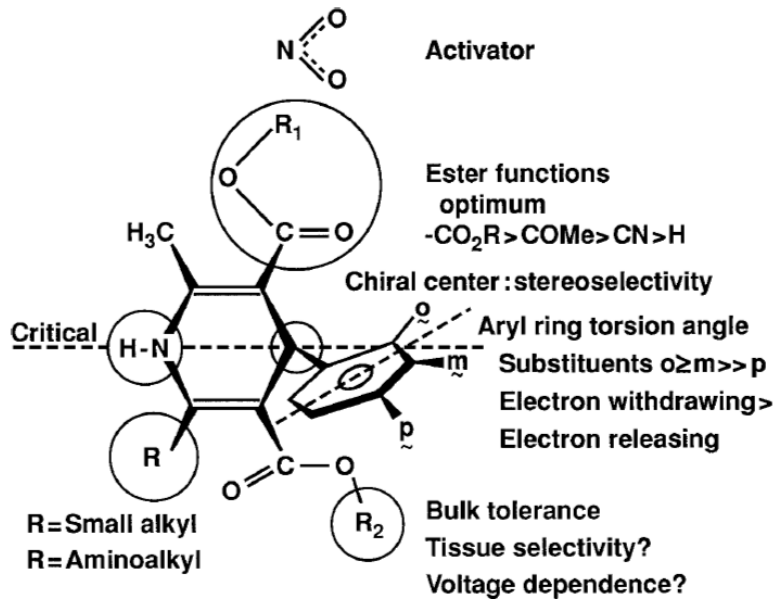


Figura 19 - Gli studi si SARs: le DHPs

Un tipico esempio di approccio razionale è rappresentato dagli inibitori delle neuroaminidasi. Le neuraminidasi sono delle proteine presenti sull'envelope del virus dell'influenza insieme alle emoagglutinine. Mentre le emoagglutinine riconoscono l'acido sialico, le neuraminidasi sono deputate alla sua idrolisi.

- La **neuraminidasi (NA)** è un enzima di membrana dei virus dell'influenza A e B coinvolto nella rottura catalitica dei legami glicosidici tra un acido sialico e lo zucchero adiacente
- L'idrolisi dei legami dell'acido sialico facilita la diffusione dei virus e, come risultato, aumenta la capacità infettiva e la patogenicità del virus
- In assenza di questa rottura, si avrà aggregazione virale e legame all'emoagglutina impedendo così il diffondersi dell'infezione

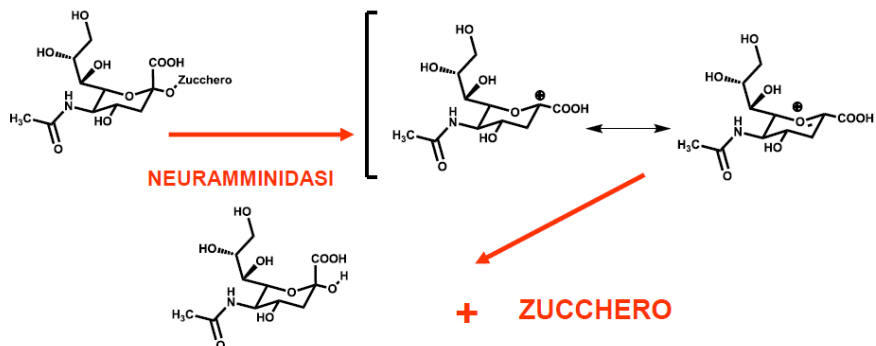


Figura 20 - Le neuraminidasi

Tale idrolisi permette al virione di infettare la cellula. Se sono inibite le neuroaminidasi, è inibita anche la virulenza del virus che diffonde l'infezione una volta operato il taglio. Pertanto, tali farmaci devono essere somministrati entro 48 ore dai primi sintomi influenzali per poter espletare la loro

efficacia. Il primo inibitore delle neuroaminidasi a essere sintetizzato è stato il DANA, un composto analogo dell'acido sialico, dotato tuttavia di scarsa potenza (figura 21).

- Gli **inibitori delle NA** sono tutti **analoghi dell'acido sialico** o più precisamente dello stato di transizione della reazione vista prima
- Il DANA è stato il primo inibitore delle NA

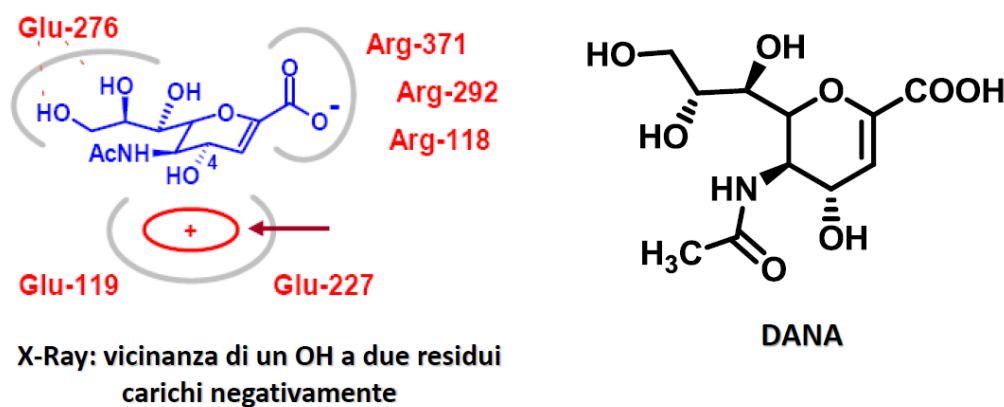
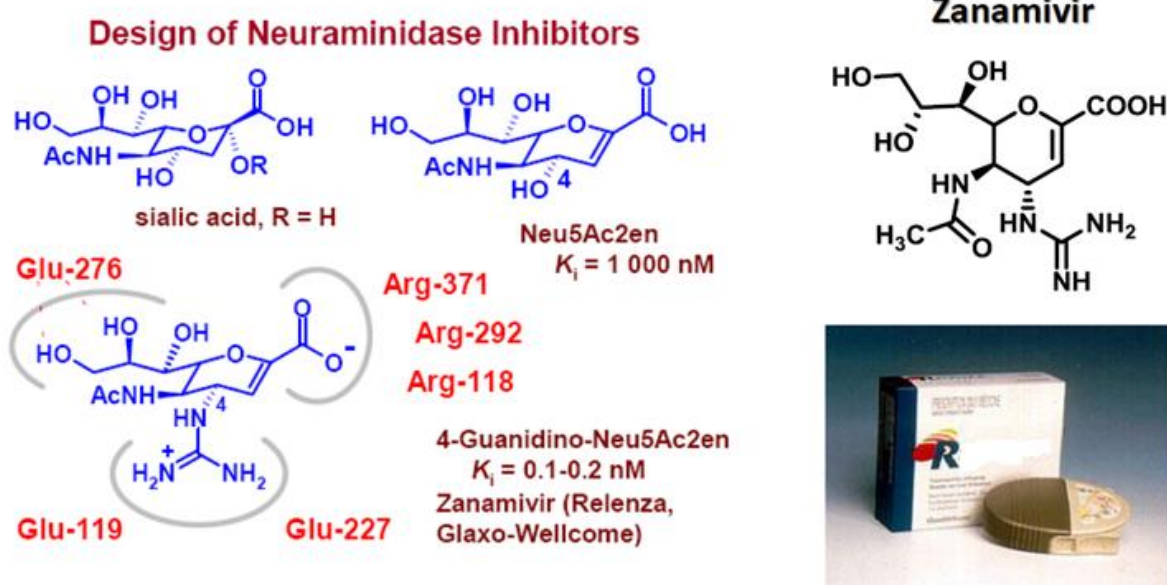


Figura 21 - Il DANA

Al fine di migliorare la potenza del DANA è stata incrementata la sua affinità al sito attivo dell'enzima. Il DANA, infatti, interagisce con il gruppo carbossilato con i tre residui di arginina, mentre il gruppo ossidrilico in posizione 4 interagisce con i due glutammati mediante legami a idrogeno di non elevata energia. Sostituendo, invece, il gruppo (-OH) in posizione 4 con un gruppo basico protonabile quale quello guanidinico si ottiene una interazione molto più forte ed efficace nell'interazione con il sito enzimatico. Su queste basi è nato lo Zanamivir caratterizzato dalla presenza di un gruppo guanidinico in posizione 4 (figura 22) che gli conferisce un'attività 1000 volte superiore al DANA.



Studi cristallografici hanno dimostrato anche che in corrispondenza del C-6 esiste una tasca idrofobica. La migliore attività si ottiene quando il C-6 viene sostituito con una catena 3-pentilossilica → **oseltamivir**

Figura 22 - Zanamivir

Lo Zanamivir è un farmaco, non più in commercio, che, essendo molto idrofilo veniva somministrato per via inalatoria. La somministrazione per via inalatoria incontrò scarsa compliance tra i pazienti, per cui si cercò di modularne la lipofilia, intervenendo sulla porzione polidrossilata e ottenendo così l'Oseltamivir (figura 23). Tale farmaco, che si adatta nel sito attivo allo stesso modo dello Zanamivir, possiede una tasca idrofobica in corrispondenza della posizione 6 che gli consente una sostituzione di tipo idrofobico, migliorandone la farmacocinetica e permettendone l'assunzione per via orale.

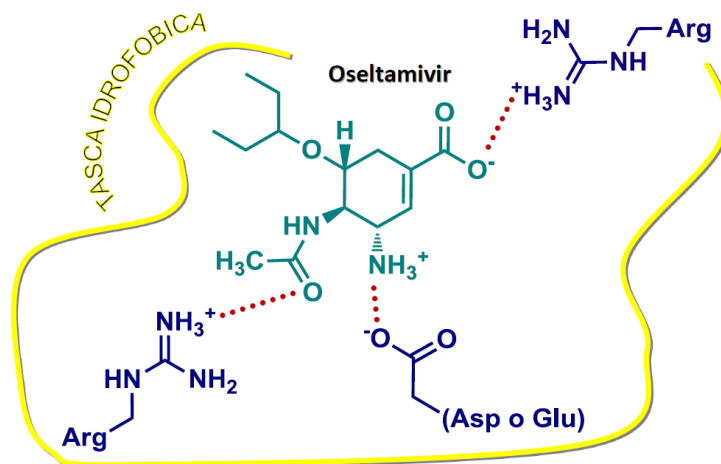


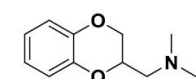
Figura 23 - Oseltamivir

d) SCOPERTA DI NUOVI FARMACI ATTRAVERSO L'OSSERVAZIONE DI EFFETTI COLLATERALI

La sintesi di un nuovo farmaco può essere anche sviluppata attraverso l'osservazione degli effetti collaterali. In questi casi sono molto importanti sia il monitoraggio sia i risultati degli studi che emergono durante la fase di Farmacovigilanza. Gli effetti collaterali possono dunque essere sfruttati per individuare nuovi usi terapeutici di un determinato farmaco posto in analisi. Del resto, non è raro che studi farmacologici su una o più molecole evidenzino attività biologiche non previste (si parla di off-target quando la molecola non interagisce solo con il recettore per il quale è stata progettata).

Molto noto è il caso degli antistaminici, soprattutto quelli della prima generazione che hanno come effetto collaterale riconosciuto quello della sonnolenza. Lo studio delle caratteristiche strutturali responsabili di questo effetto collaterale ha permesso lo sviluppo di sostanze ad azione sedativa e antipsicotica.

Le prime molecole anti- H_1 a essere scoperte sono state, nel 1930, i Benzossadiossani. Questi lead sono stati nel tempo ottimizzati attraverso modifiche strutturali (deciclizzazione) che ne hanno conferito una maggiore flessibilità: sono così stati creati i derivati etanolamminici, dotati di una certa idrofilia a causa dell'ossigeno etero e dell'ammina terziaria alifatica protonabile. Successivamente, con l'aggiunta di un ulteriore gruppo aromatico, si è ottenuta la Difenidramina, il primo farmaco anti- H_1 a essere commercializzato (figura 24).



Benzossadiossani

antagonizzano l'istamina
agendo sul recettore H_1

1930

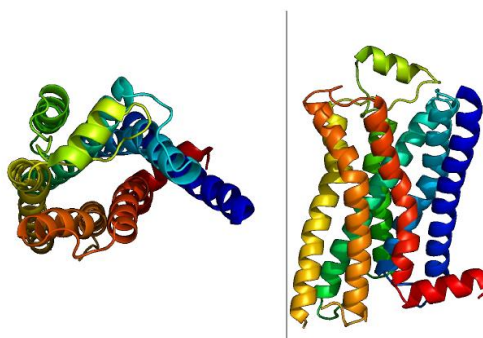


Figura 24 - Benzossadiossani

La Difenidramina è un composto dotato di buona lipofilia, somministrabile per via orale. L'incremento ulteriore di lipofilia ha reso queste molecole capaci addirittura di attraversare la Barriera emato-encefalica (BEE), ottenendo così un effetto sedativo molto marcato che è stato poi sfruttato per ottenere un antipsicotico come la Clorpromazina. Nel passaggio da Difenidramina a Clorpromazina, l'antistaminico Prometazina è stato un intermedio determinante per lo sviluppo di molecole capaci di controllare gli stati psicotici, mediante l'interazione con il recettore dopaminergico.

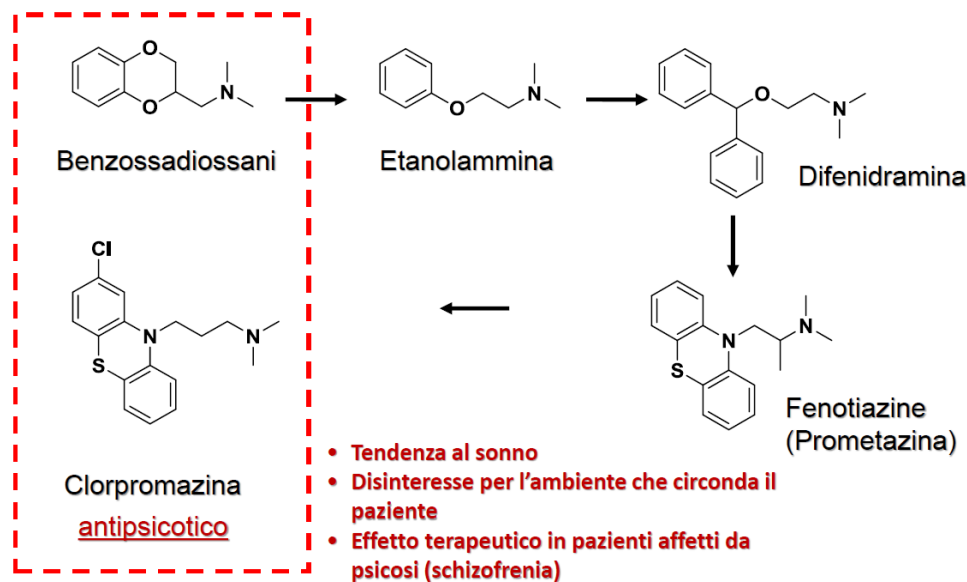


Figura 25 - Dalla Difenidramina alla Clorpromazina

3.3 ISOSTERI E BIOISOSTERI

Gli isosteri sono molecole o ioni con lo stesso numero di atomi e lo stesso numero di elettroni di valenza (Na e H, CO₂ e N₂O). Di conseguenza, gli isosteri mostrano proprietà chimico fisiche simili. La definizione classica di isosteria è stata ampliata per includere i gruppi costituiti da composti capaci di mostrare un'attività biologica simile (o proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche simili). Isosteri non classici sono atomi o gruppi di atomi che non hanno la stessa valenza, ma proprietà fisico-chimiche simili (figura 26).

Isosteri e Bioisosteri

- Analisi delle somiglianze delle proprietà chimico-fisiche di atomi, gruppi, radicali e molecole con simile struttura elettronica
- Tali somiglianze si osservano :
 - tra atomi appartenenti alla stessa colonna della tavola periodica che hanno orbitali esterni simili
 - tra atomi adiacenti aventi volume e massa non molto diversi
- **Le molecole si definiscono isosteriche se contengono lo stesso numero e la stessa disposizione di elettroni**



Irving Langmuir, 1919
Nobel 1932 per la chimica

Figura 26 - Isosteri e Bioisosteri

H.G. Grimm, 1925 → Regola dello spostamento degli idruri:

L'aggiunta di un idruro ad un atomo conferisce allo "pseudoatomo" le proprietà dell'atomo successivo avente numero atomico più alto

Table 2. Grimm's Hydride Displacement Law

C	N	O	F	Ne	Na
	CH	NH	OH	FH	–
		CH ₂	NH ₂	OH ₂	FH ₂ ⁺
			CH ₃	NH ₃	OH ₃ ⁺
				CH ₄	NH ₄ ⁺

Oscar Hinsberg → estensione del concetto di isosteria tra –CH=CH– e –S–, con riconoscimento della possibilità di scambio isosterico tra anelli aromatici (es. benzene/tiofene)

Figura 27 - Regola dello spostamento degli idruri

I bioisosteri sono atomi, molecole o gruppi funzionali con proprietà biologiche, fisiche e chimiche simili (figure 28, 29, e 30).

Bioisosteria

- Le modifiche strutturali di un *lead* compound non devono alterare in maniera negativa la capacità di una molecola di essere riconosciuta dal *target* biologico
- Tali modifiche possono servire a:
 - Modulare l'interazione di farmaco/recettore
 - Migliorare la farmacocinetica
 - Diminuire la tossicità
- A differenza delle regole dell'isosteria quelle per la bioisosteria sono molto meno rigide
- Le similitudini biologiche (bioisosteria) appaiono più spesso di quelle chimiche (isosteria)

Figura 28 - Bioisosteria

- **Harris Friedman, 1951** → «...sono bioisosteri quei composti che soddisfano la definizione di isosteri nel senso più ampio e che hanno lo stesso tipo di attività biologica...»
- Dunque, si considerano bioisosteri quei raggruppamenti che:
 - Possiedono caratteristiche steriche ed elettrostatiche simili
 - Se sostituiti al gruppo originale in una molecola ne mantengono il tipo di attività

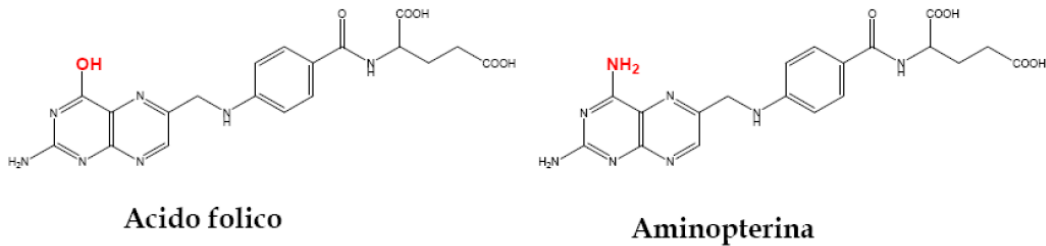
Figura 29 - I bioisosteri

- **Bioisosteri classici:**
 - Atomi e gruppi monovalenti
 - Atomi e gruppi bivalenti
 - Atomi e gruppi trivalenti
 - Atomi e gruppi tetrasostituiti
 - Equivalenti ciclici
- **Bioisosteri non classici:**
 - Gruppi intercambiabili
 - Modelli aperti e modelli chiusi

Figura 30 - I bioisosteri

Atomi e gruppi monovalenti

- Le migliori similitudini si trovano nello scambio tra alogeni ed in gruppi $-XH_n$ con $X = C, N, S, O$
- Gli alogeni sono intercambiabili.
- Il cloro può essere sostituito
- Lo scambio di $-OH$ con $-NH_2$ può condurre all'antagonismo

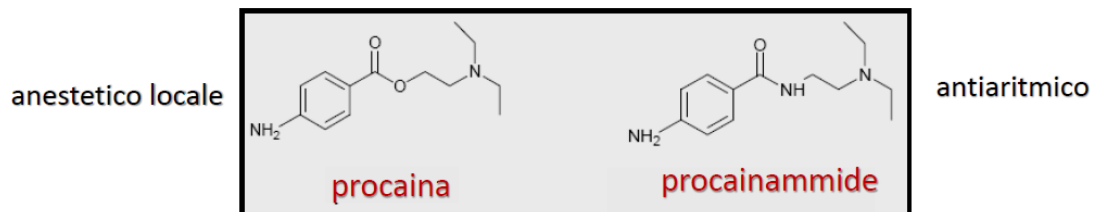


Inibitore della *folato reduttasi*

Figura 31 - Atomi e gruppi monovalenti

Atomi e gruppi bivalenti

- Includono $-O-$, $-N-$, $-SH-$, CH_2



Atomi e gruppi trivalenti

- Includono $-N=$, $-CH=$

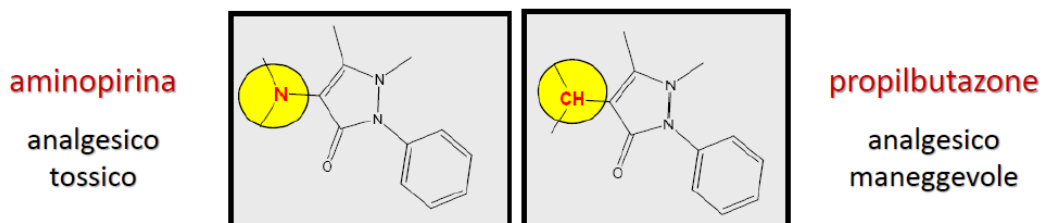


Figura 32 - Atomi e gruppi bivalenti e trivalenti

Atomi e gruppi tetraivalenti

È il caso di composti ammonici quaternari modificati nei rispettivi fosfonio, arsenio e analoghi. L'attività si mantiene in grado ridotto ed i composti sono più tossici

Equivalenti ciclici

Sostituzioni di anelli aromatici (es. benzene/tiofene e piridina/tiazolo) sono estremamente frequenti in chimica farmaceutica

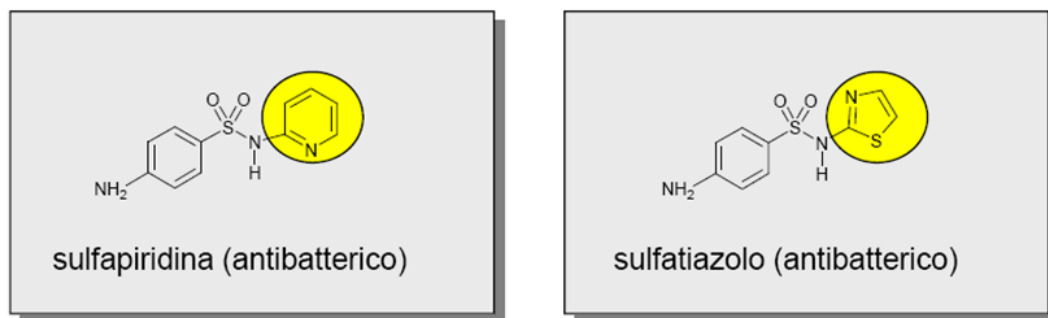


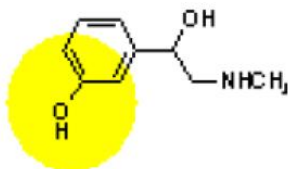
Figura 33 - Atomi e gruppi tetraivalenti e equivalenti ciclici

Gruppi intercambiabili

- Non presentano le corrispondenza steriche ed elettroniche degli isosteri classici
- Un buon esempio è l'intercambiabilità del gruppo ossidrilico con il gruppo solfonammidico nelle catecolamine
- Talvolta la sostituzione può condurre all'antagonismo

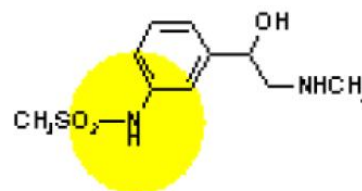
Agonisti
β Adrenergici

Fenilefrina



pKa = 9.6

Solfonammido-bioisostere

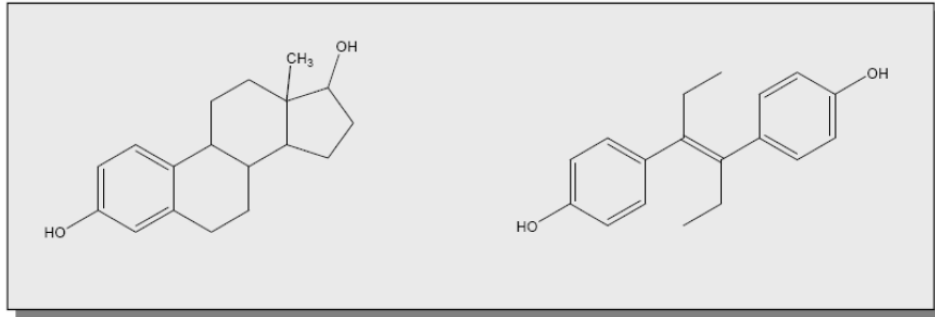


pKa = 9.1

Figura 34 - Gruppi intercambiabili

Modelli aperti e modelli chiusi

- Esempio classico: passaggio dall'**estradiolo** al **dietilstilbestrolo**, con un rapporto di potenza 1:1
- La bioisosteria è attribuita alla capacità dei due supporti lipofili di tenere i due ossidrili alla distanza necessaria per interagire con in recettore



estradiolo

dietilstilbestrolo

Figura 35 - Modelli aperti e modelli chiusi

Capitolo Quarto

Sedativi e Ipnotici Farmaci ansiolitici e induttori del sonno

PUNTI CHIAVE

- ✓ I farmaci sedativi aumentano la portata dei canali dello ione cloruro determinando una minore eccitabilità, con una durata d'azione non elevata.
- ✓ I farmaci ipnotici aumentano la portata dei canali dello ione cloruro determinando in un primo tempo una minore eccitabilità e, successivamente, un effetto ipnotico, vale a dire l'induzione del sonno.
- ✓ Quando la membrana raggiunge il potenziale di soglia, si aprono i canali voltaggio-dipendenti. Essendo infatti un fenomeno del tipo "tutto o nulla", una volta avviato il meccanismo non è possibile esercitare nessun tipo di controllo.
- ✓ Un tessuto neuronale può variare la sua responsività a un dato stimolo in funzione del valore del potenziale di riposo che ha in quel momento. Essendo il potenziale di riposo variabile nel tempo, ci saranno periodi di maggiore o minore responsività della struttura cellulare presa in considerazione.
- ✓ I canali del cloruro sono canali pentamerici. La loro funzione, ovunque siano localizzati, è quella di regolare i potenziali di riposo. Fisiologicamente i canali del cloruro sono espressi a livello di determinate sinapsi tra cui le sinapsi gabaergiche, che liberano l'acido γ -amminobutirrico (GABA).
- ✓ Le vie gabaergiche possono essere sia dirette che indirette. Quelle dirette inibiscono, abbassandolo, il potenziale di riposo del neurotrasmettitore post-sinaptico. Quelle indirette, invece, agiscono andando a modulare le vie di tipo eccitatorio.
- ✓ Il GABA media, a seconda del tipo di modulatore allosterico legato, una maggiore o minore apertura del canale da esso attivato. A una maggiore apertura, andrà a corrispondere un maggiore afflusso di ioni cloruro, a cui seguirà una conseguente iperpolarizzazione con un effetto di sedazione; mentre a una minore apertura, ci sarà una minore conduttanza di ioni cloruro con un effetto pro-eccitatorio, e quindi uno stimolo che prima era sottoliminare diventa sopraliminare.
- ✓ I barbiturici sono farmaci che agiscono sul recettore del GABA_A andandosi a legare a un sito allosterico in modo da determinare una maggiore apertura del canale. A concentrazioni elevate, i barbiturici sono capaci di aprire il canale anche in assenza del neurotrasmettitore.
- ✓ I barbiturici, avendo una scarsa selettività, sono attualmente utilizzati solo per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale e il trattamento di alcune forme di epilessia.
- ✓ Le benzodiazepine sono farmaci che agiscono sui recettori del GABA_A che presentano le subunità γ .
- ✓ Le benzodiazepine, non presentando gli svantaggi dei barbiturici, hanno diverse applicazioni terapeutiche, dal trattamento degli stati d'ansia ed eccitabilità alla medicazione preanestetica.

4.1 INTRODUZIONE

In questo capitolo sarà discussa la natura dell'ansia e i farmaci utilizzati per il suo trattamento (farmaci ansiolitici o sedativi) e quelli per l'insonnia (farmaci ipnotici).

Le reazioni normali di paura scatenate da stimoli cosiddetti minacciosi sono costituite da vari componenti come i riflessi autonomi, i comportamenti difensivi, la veglia, lo stato di allerta, la secrezione di corticosteroidi e le emozioni negative. Negli stati d'ansia queste reazioni avvengono indipendentemente dagli eventi esterni. La distinzione tra uno stato d'ansia "patologico" e uno "normale" non è tuttavia di facile definizione; si può comunque affermare che uno stato d'ansia "patologico" può essere riconosciuto nel momento in cui i sintomi interferiscono con le normali attività produttive.

Le classi di farmaci utilizzate nel trattamento dell'ansia possono essere suddivise nel modo seguente:

- farmaci che agiscono sui **recettori canale**
- farmaci che agiscono sui **recettori metabotropici**

4.2 I FARMACI CHE AGISCONO SUI RECETTORI CANALE

Gli stati d'ansia o di ipereccitabilità si verificano quando i valori del potenziale di riposo (approssimativamente -70mV) e quelli del potenziali soglia (-50 / -55mV) sono vicini. Più questi valori sono vicini tra loro, più la struttura è eccitabile.

Il -70mV è un valore medio del potenziale a riposo determinato da una certa disposizione dei cationi e degli anioni ai due lati della membrana. In particolare, si ha una prevalenza di ioni sodio, calcio e cloruro nell'ambiente esterno e di potassio e cariche negative derivanti dagli anioni proteici nel versante citosolico (figura 1).

La membrana cellulare è dotata di un potenziale elettrico (**potenziale di riposo** $\approx -70\text{mV}$) tra il versante citoplasmatico, carico negativamente, e quello extracellulare, carico positivamente.

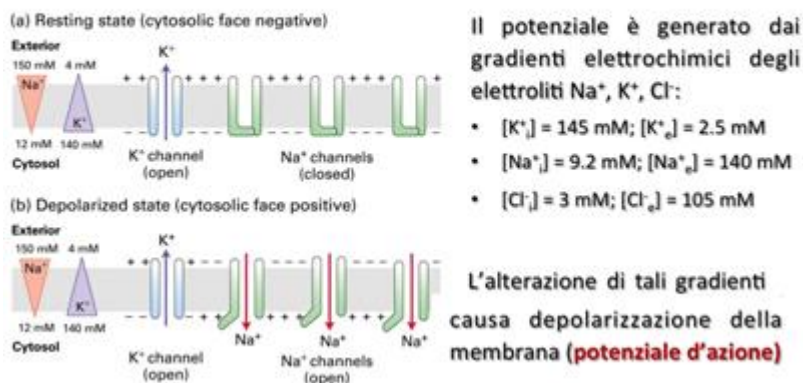


Figura 1 - Potenziali di membrana

Siccome è un equilibrio di tipo dinamico, ci sono dei momenti in cui il potenziale di riposo ha dei valori superiori a -70mV , per esempio $-60/57\text{mV}$, e dei momenti in cui ha dei valori inferiori, come per esempio $-75/-77\text{mV}$. Se il potenziale di membrana a riposo è mediamente -70mV , per evocare un potenziale d'azione, lo stimolo applicato deve essere capace di raggiungere il valore soglia -55mV . Se il potenziale di riposo di quella stessa struttura è, invece, a -65mV , per poter raggiungere il potenziale di azione, e raggiungere il valore soglia di -55mV , è necessario uno stimolo meno intenso, in quanto, in questo caso, la differenza di potenziale è più piccola. In entrambi i casi, la risposta evocata è la medesima, cambia solo l'intensità dello stimolo applicato (figura 2). Infatti, una volta raggiunto il valore soglia, il potenziale di azione evocato è lo stesso. Tutto ciò è dovuto al fatto che quando viene raggiunto il potenziale soglia, viene indotta una variazione conformazionale dei canali del sodio, che si attivano permettendo l'entrata dello ione nella cellula. Questo significa che una stessa cellula neuronale può presentare diversi stadi di eccitabilità (ma, si badi, non di eccitazione). Lo stesso discorso vale anche al contrario, nel senso che, se il valore del potenziale di riposo va da -70mV a -75mV , è evidente che quello stimolo, che nella fase precedente era appena in grado di indurre il raggiungimento del valore soglia, diventa ora inefficace e ci sarà pertanto bisogno di uno stimolo più intenso. L'eccitabilità, quindi, è strettamente associata al valore del potenziale di riposo: più questo è positivo, più la cellula è eccitabile e viceversa.

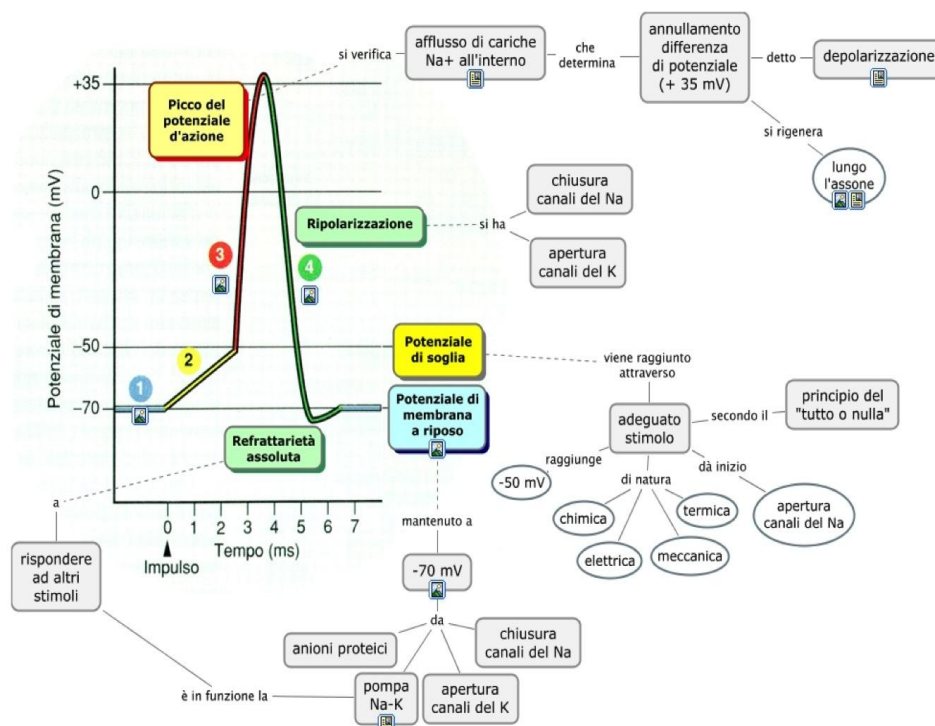
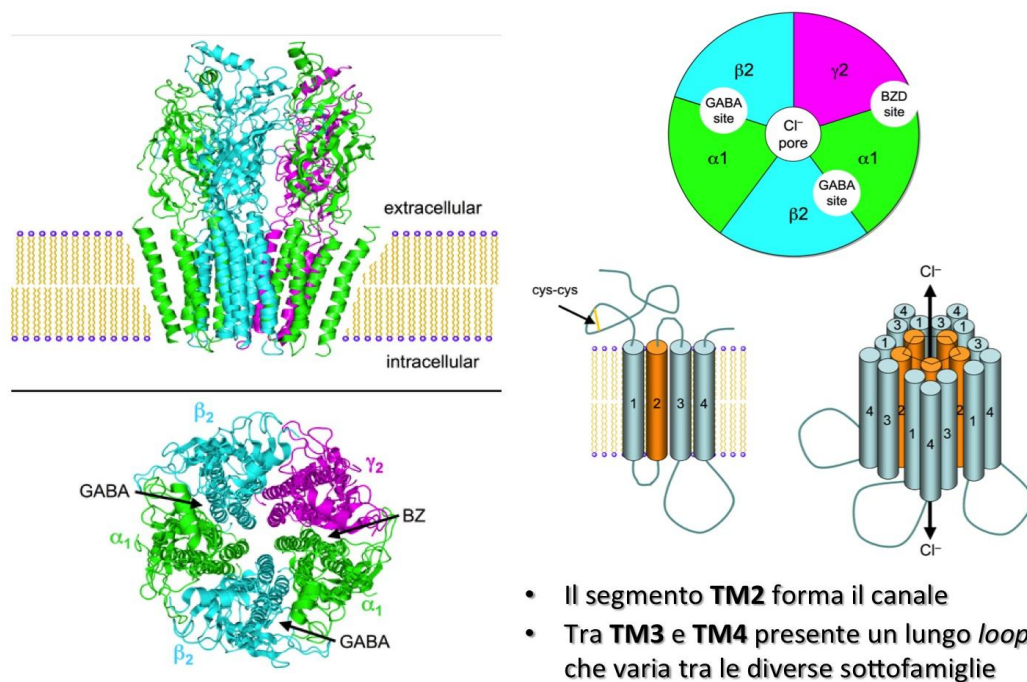


Figura 2 - Potenziale d'azione

In altre parole, un tessuto neuronale può variare la sua responsività a un dato stimolo in funzione del valore del potenziale di riposo che ha in quel momento. Essendo il potenziale di riposo variabile nel tempo, ci saranno periodi di maggiore o minore responsività della struttura cellulare presa in considerazione.

Sulla base della fisiologia neuronale, è possibile ipotizzare come rendere una cellula neuronale più o meno reattiva agli stimoli nervosi. Per esempio, per aumentare il potenziale di riposo, e quindi rendere la cellula più responsiva, si potrebbe, teoricamente, fare entrare del sodio nel citoplasma, alterando così l'equilibrio tra cariche positive e cariche negative ai due lati della membrana. Nel citosol, però, c'è una prevalenza di cariche negative, per cui l'entrata dello ione sodio nella cellula riduce la differenza di potenziale tra i due lati della membrana rendendo la cellula più eccitabile. Analogamente, l'entrata nel citosol di uno ione negativo, come lo ione cloruro, aumenta ulteriormente le cariche negative nel citosol: in tal modo, la differenza di potenziale aumenta e si hanno valori più negativi rispetto al potenziale di riposo (iperpolarizzazione della membrana). Nei casi in cui l'equilibrio omeostatico è alterato e si ha, per esempio, una situazione di maggiore eccitabilità dovuta a un potenziale di membrana meno polarizzato, è possibile ripristinare i valori del livello omeostatico, aumentando la portata dei canali degli ioni cloruro che, essendo più concentrati all'esterno della cellula, e seguendo un gradiente di concentrazione, passano all'interno del citosol in modo da ripristinare le condizioni omeostatiche. Se una volta raggiunto il valore di potenziale di riposo, il cloruro continua a entrare all'interno della cellula, si potrà addirittura passare da una situazione di ipereccitabilità a una di ipoecceitabilità, fino ad arrivare al sonno.

I farmaci che inducono un aumento del flusso di ioni cloruro sono chiamati *agenti sedativi*, in quanto sedano quello che può essere definito uno stadio di maggior eccitabilità. I farmaci che agiscono allo stesso modo, ma con una maggiore durata di azione e che, quindi, sono capaci di indurre il sonno, sono chiamati ipnotici. La differenza quindi tra farmaco ad azione sedativa e farmaco ad azione ipnotica non è da ricercarsi nel meccanismo di azione, che è il medesimo, ma nella durata e potenza dell'azione.

Figura 3 - Recettore $GABA_A$

Per comprendere il modo in cui agiscono i farmaci sedativi e ipnotici è necessario in primo luogo analizzare i canali del cloruro.

I canali del cloruro sono canali pentamerici, selettivi per lo ione cloruro e la loro funzione, ovunque siano localizzati, è quella di regolare i potenziali di riposo. Il canale del cloruro è formato da cinque eliche transmembranarie che, a seconda della sequenza amminoacidica che possiedono, sono suddivise in eliche α , β , γ , δ ed ϵ (figura 3).

I canali del cloruro possono essere formati da diverse combinazioni di eliche di tipo α , β e γ . Esistono, pertanto, canali con struttura 2 α , 2 β , 1 γ oppure 3 α , 2 β o ancora 2 α e 3 β . I canali dello ione cloruro, nelle varie tipologie, hanno tuttavia una costante conformazionale, ossia il sito di legame per il ligando, che è sempre localizzato tra un'elica α e un'elica β . È importante ricordare che i canali del cloruro finora descritti costituiscono i recettori dell'acido γ -amminobutirrico (GABA), per cui, fisiologicamente, essi sono espressi a livello di determinate sinapsi tra cui le sinapsi gabaergiche, che liberano l'acido γ -amminobutirrico, il quale deriva dalla decarbossilazione del glutammato. Come per la maggior parte dei recettori ionotropici, anche qui ci sono due siti di legame per il ligando, che sono facilmente accessibili (figura 4).

Il GABA, per certi aspetti, è come l'insieme di due cariche, una positiva e l'altra negativa, poste a una certa distanza tra loro (figura 5).

Il GABA va a legarsi ai recettori ionotropici del cloruro e, nel momento in cui si lega attraverso due legami di tipo ionico, induce una variazione conformazionale del canale che coinvolge tutte le cinque eliche, per cui il canale si allarga e il cloruro inizia a migrare attraverso i lati della membrana secondo il gradiente di concentrazione. Se si considera una via asso-asonica, si ha che più GABA viene liberato dalle vescicole presinaptiche, più recettori del GABA postsinaptici vengono attivati, maggiore diviene la differenza del potenziale a riposo e il potenziale di soglia di questa struttura. Quindi, a livello delle sinapsi gabaergiche, la liberazione di GABA determina una minore responsività, per cui alcuni stimoli, che prima erano sopraliminari, possono divenire sottoliminari.

- **GABA_A**: recettore canale permeabile a Cl⁻
- **GABA_B**: recettore metabotropico accoppiato a proteina G_i

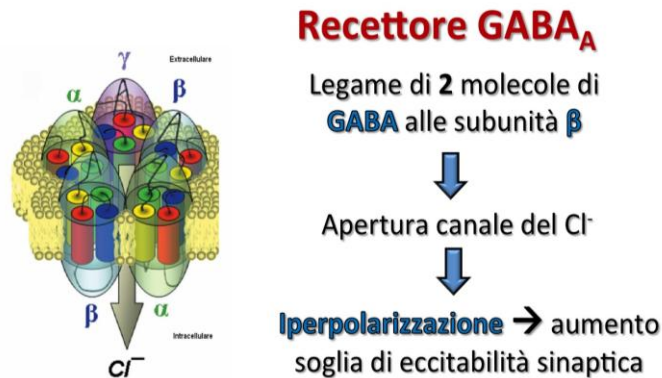
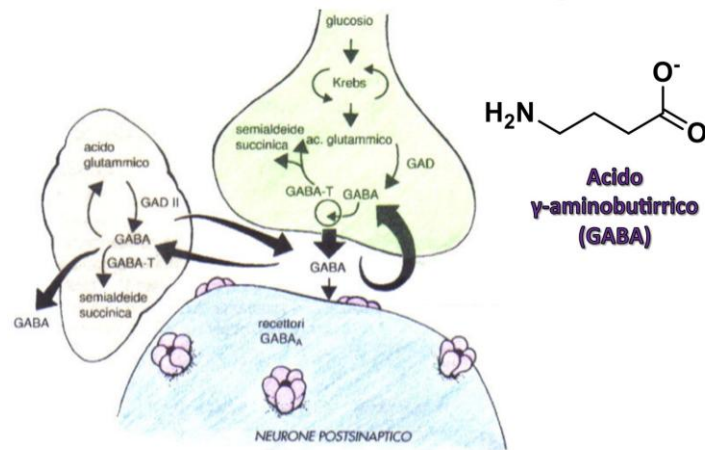


Figura 4 - GABA: recettori



~35-40% delle sinapsi presenti del SNC sono GABA-ergiche

Figura 5 - Trasmissione GABA-ergica

Le vie gabaergiche possono essere sia dirette che indirette (figura 6). Quelle dirette inibiscono, abbassandolo, il potenziale di riposo del neurotrasmettitore postsinaptico. Quelle indirette agiscono invece andando a modulare le vie di tipo eccitatorio.

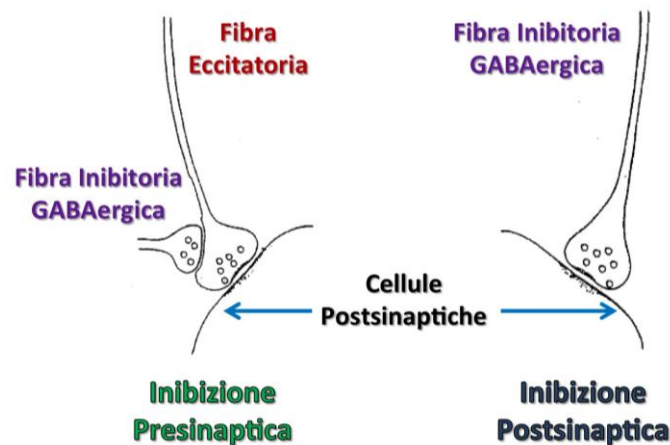


Figura 6 - Trasmissione GABA-ergica

Le sinapsi eccitatorie, a livello postsinaptico, inducono la produzione di un impulso la cui intensità dipenderà dalla quantità del neurotrasmettitore liberato, che a sua volta è direttamente proporzionale all'intensità dello stimolo a livello presinaptico. Tale stimolo, a livello presinaptico, induce l'apertura dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, che a loro volta determinano l'apertura dei canali del calcio, il quale attiva un meccanismo calmodulina-mediato, liberando quindi il neurotrasmettitore nel vallo sinaptico. Se su questa fibra eccitatoria sfocia una fibra gabaergica che rilascia GABA, quest'ultimo agisce a livello presinaptico della fibra eccitatoria (figura 6).

Il GABA liberato, agendo sui canali del cloruro, andrà a determinare un aumento di ioni cloruro verso l'interno della fibra eccitatoria con conseguente aumento della differenza di potenziale di membrana a riposo. Per tale ragione, l'impulso che viaggia lungo la fibra eccitatoria aprirà un numero minore di canali del sodio a causa dell'aumento della differenza di potenziale tra quello a riposo e il valore soglia, a cui segue un minor numero di canali di calcio aperti: meno calcio citosolico, meno neurotrasmettitore liberato, e dunque un minore impulso postsinaptico generato. Volendo fare un semplice esempio numerico, si supponga che a una fibra eccitatoria con un potenziale di riposo di -65 mV venga applicato uno stimolo di 15 mV. Questo stimolo è in grado di raggiungere il potenziale soglia ($-65 \text{ mV} + 15 \text{ mV} = -50 \text{ mV}$). Al contrario, se sulla stessa fibra eccitatoria sfocia una fibra gabaergica che rilascia GABA e porta il potenziale a riposo a -75 mV, applicando lo stesso stimolo eccitatorio (15 mV) non si avrà il raggiungimento della soglia ($-75 \text{ mV} + 15 \text{ mV} = -60 \text{ mV}$) e, dunque, non partirà nessun potenziale postsinaptico.

Sui canali del cloruro ci sono siti allosterici, porzioni del canale non coinvolti nel legame con il GABA, a cui si legano determinate sostanze endogene che possono andare a favorire o sfavorire la variazione conformazionale indotta dal neurotrasmettitore. Per cui, pur essendo il GABA legato al recettore, a seconda del tipo di modulatore allosterico co-presente, si potrà avere una modulazione positiva che aumenta la portata del canale, oppure una modulazione negativa che, al contrario, la riduce. In sintesi, è possibile sostenere che il GABA, in base al tipo di modulatore allosterico legato, potrà sviluppare una regolazione più fine dell'apertura del canale: a una maggiore apertura andrà a corrispondere un maggiore afflusso di ioni cloruro, con conseguente iperpolarizzazione ed effetto di sedazione; a una minore apertura ci sarà, invece, una minore conduttanza di ioni, con un effetto di pro-eccitazione.

Come detto in precedenza, esistono due tipi di modulatori, quelli positivi e quelli negativi. I modulatori allosterici negativi riducono la portata dei canali del cloruro e aumentano la positività del potenziale a riposo: questi composti prendono il nome di **β -Carboline**. Le β -Carboline derivano dalla ciclizzazione tra triptofano e acetaldeide (figure 7 e 8).

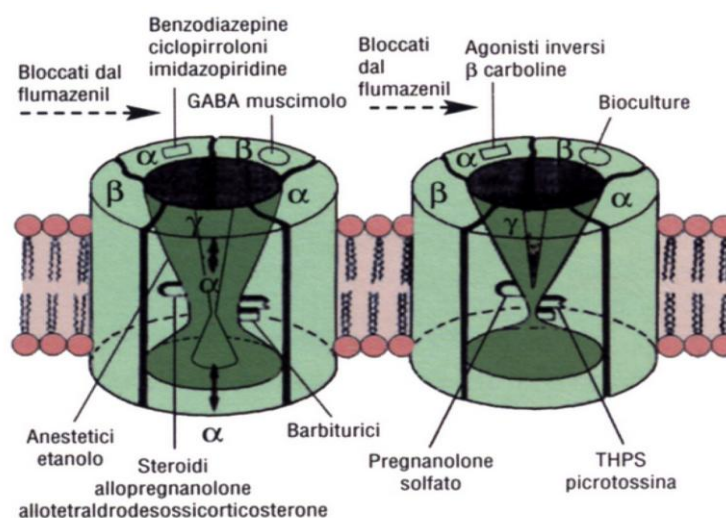


Figura 7 - Recettore GABA_A: siti di legame

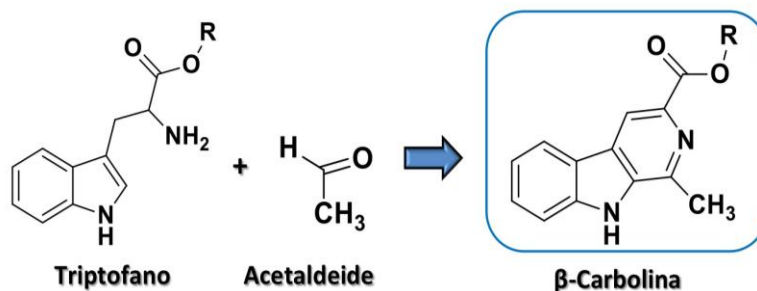


Figura 8 - Recettori GABA_A: modulatori allosterici endogeni negativi (effetti ansiogeni e proconvulsivanti)

I modulatori allosterici positivi aumentano, invece, la portata dei canali del cloruro e, andando a rendere più negativo il potenziale a riposo, riducono la reattività: questi composti prendono il nome di **neurosteroidi**, tra cui spicca il pregnenolone solfato. I neurosteroidi sono prodotti dalle cellule gliali, delle cellule molto piccole che si trovano intorno alle fibre di conduzione neuronali e hanno il ruolo di biosintetizzare sostanze neurotrofiche. La sintesi dei neurosteroidi appartenenti alla classe dei pregnenoloni avviene attraverso internalizzazione (con un opportuno trasportatore a livello delle creste mitocondriali) del colesterolo, che subisce una serie di trasformazioni: dapprima il colesterolo viene trasformato in pregnenolone, poi in progesterone che a sua volta è trasformato in diidroprogesterone e, infine, in allopregnenolone, che poi viene solfato (figura 9).

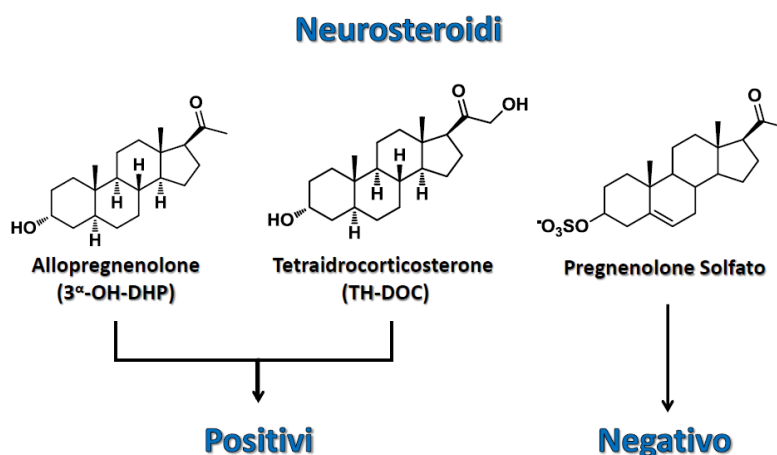


Figura 9 - Recettore $GABA_A$: modulatori allosterici endogeni

I pregnenoloni solfatati vengono, quindi, riversati nel liquido che circonda le vie neuronali principali andando a interagire allostericamente sui canali del cloruro. Anche se al momento questa possibilità non è percorribile in terapia, si potrebbe pensare di incrementare la sintesi di pregnenolone aumentando l'internalizzazione del colesterolo con farmaci cosiddetti steroideogenici.

Esistono, infine, in natura una serie di molecole, dette *gabamimetiche*, che mimano gli effetti del GABA, tra cui spiccano tre agonisti diretti e neurotossici. Il primo è il **Muscimolo**, che presenta esattamente il farmacoforo del GABA. Il Muscimolo è presente in un fungo, l'*Amanita muscaria*, e non agisce soltanto sui recettori del GABA, ma essendo strutturalmente correlato all'acetilcolina (si veda per esempio il gruppo $-NH_2$ e l'ossigeno estereo), agisce anche su tutti i recettori colinergici periferici e centrali. L'*Amanita muscaria* produce il Muscimolo come sostanza *antifidant*, vale a dire per difendersi dall'ingestione degli animali. Il secondo è la **Gabaculina** ed è presente

in un batterio. La Gabaculina, rispetto al muscimolo, ha solo attività gabaergica e non attività colinergica (figura 10). Infine, vi è anche la **Bicucullina**, identificata nel 1932 in un estratto di *Dicentra cucullaria*. È un antagonista del recettore GABA_A (si lega alla subunità β).

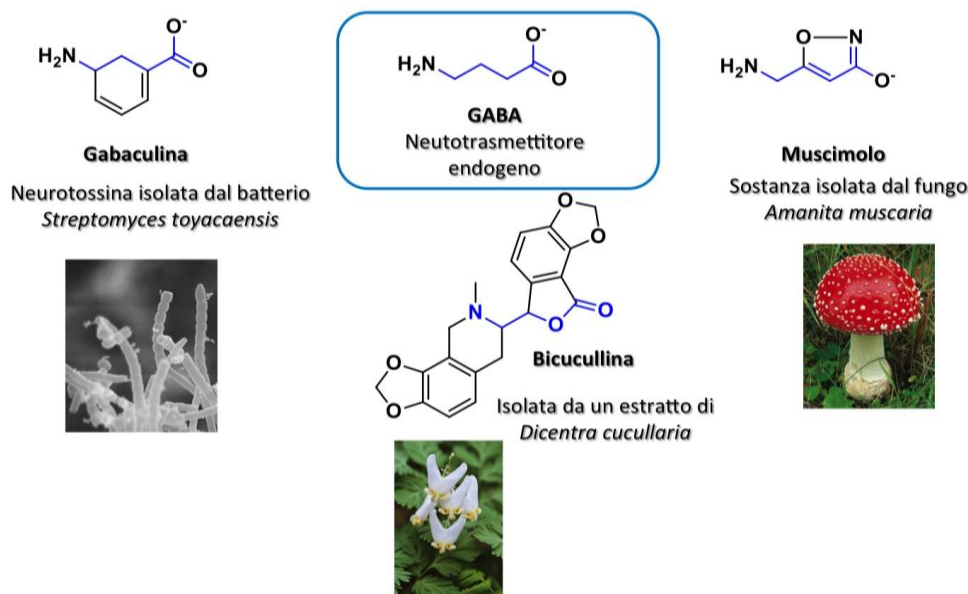


Figura 10 - Recettore GABA_A: agonisti diretti di origine naturale

4.3 FARMACI SEDATIVI E FARMACI IPNOTICI

Da un punto di vista terapeutico, è necessario distinguere i farmaci sedativi dai farmaci ipnotici. I farmaci sedativi riducono l'ansia e l'eccitazione e hanno una blanda azione depressiva sulla responsività neuronale. Gli ipnotici sono invece deputati all'induzione e al mantenimento del sonno. In questo caso, con l'espressione *induzione* s'intende la capacità di risolvere una serie di effetti che alterano una normale condizione di sonno. Le alterazioni a questo proposito possono essere varie: una prima possibilità si manifesta quando il soggetto si addormenta con ritardo o difficoltà; un'altra, quando il soggetto in questione si addormenta regolarmente ma dopo un po' si sveglia e non riesce più a riprendere il sonno.

A seguire saranno descritte le classi di farmaci che agiscono sul canale del cloruro in modo allosterico, poiché è estremamente pericoloso utilizzare gli agonisti diretti. Per ogni classe si individuerà il farmacoforo, cioè la porzione della molecola che li rende capaci di esplicare la loro azione, anche se, essendo modulatori allosterici, non si può far riferimento al farmacoforo del GABA.

4.4 ALCOLI-FENOLI

Quando si parla di alcoli, non si può non parlare dell'**Etanolo** (figura 11). L'utilizzo dell'Etanolo come farmaco è ampiamente superato. Essendo una sostanza molto idrofila, ha una farmacocinetica sfavorevole che non le permette di superare la barriera ematoencefalica (BEE).

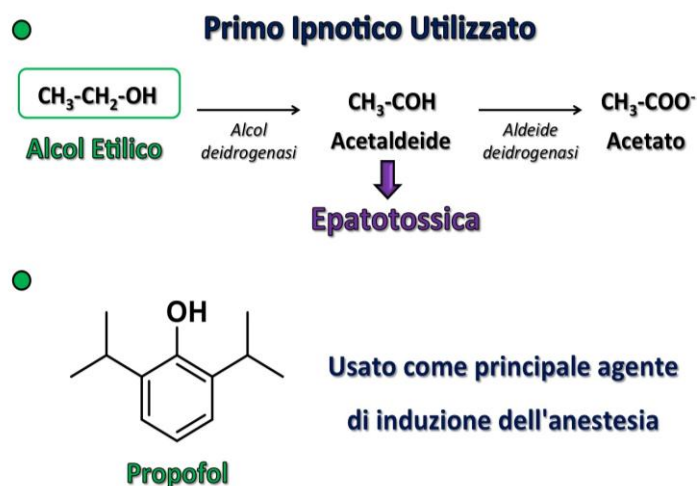


Figura 11 - Farmaci sedativo-ipnotici: alcoli e fenoli

Inoltre, l'etanolo, a livello epatico, viene convertito in Acetaldeide che è epatotossica al punto da indurre una patologia come la cirrosi epatica. L'Acetaldeide è trasformata in acetato, che invece dovrebbe essere prodotto dal ciclo di Krebs, il ciclo dei pentosi e il ciclo degli esosi.

La produzione di acetato, indispensabile per produrre ATP, deriva dal metabolismo di glucidi, lipidi e amminoacidi. Tale metabolismo, si sviluppa nei glucidi con la glicolisi aerobica seguita dal ciclo di Krebs, nei lipidi con la β -ossidazione degli acidi grassi, mentre negli amminoacidi con la transaminazione. È chiaro che se in maniera diretta si fornisce all'organismo acetato, esso non farà lo sforzo di produrlo.

Per tale ragione, tutti i grassi assorbiti con la dieta non vengono più utilizzati e sono depositati a livello epatico, formando un accumulo di lipidi che determinerà uno stato patologico chiamato steatosi epatica.

Da un punto di vista chimico, l'alcol etilico non ha il farmacoforo né delle β -Carboline, né dei neurosteroidi, né del GABA. L'alcol etilico sembra agire su un sito allosterico che però è diverso dal sito allosterico delle β -Carboline e dal sito allosterico dei pregnenolon-solfati. Un'ipotesi relativa agli alcoli sostiene l'esistenza di un possibile meccanismo di azione per il quale tali molecole, come per esempio il **Propofol** (figura 11), usate per l'anestesia, si ripartiscono nella membrana cellulare saturando tutti gli spazi liberi lasciati dagli acidi grassi insaturi e polinsaturi. In questo modo, la fluidità della membrana cambia e si bloccano le attività dei canali del calcio, del sodio e del cloro.

Per ovviare allo scarso profilo farmacocinetico dell'etanolo si è cercato di incrementarne la lipofilia utilizzando il **Cloralio idrato** (idrato dell'aldeide cloracetica, figura 12), che, essendo solido, si può dosare anche più facilmente. In vivo, per metabolizzazione, il cloralio idrato è trasformato in tricloroetanolo, molto più lipofilo e in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Questo processo però ha come altra faccia della medaglia la formazione di una quota di cloroformio. In tale molecola, il carbonio ha una carica parziale positiva dovuta alla presenza dei 3 atomi di cloro molto elettronegativi. Per cui, questo carbonio tende facilmente a liberare un idrogeno radicalico e a formare una specie reattiva che può andare a legarsi sui gruppi funzionali delle proteine di membrana, quali i gruppi solfidrilici (-SH) delle cisteine, i gruppi ossidrilici (-OH) delle serine e delle treonine, determinando in tal modo la tossicità.

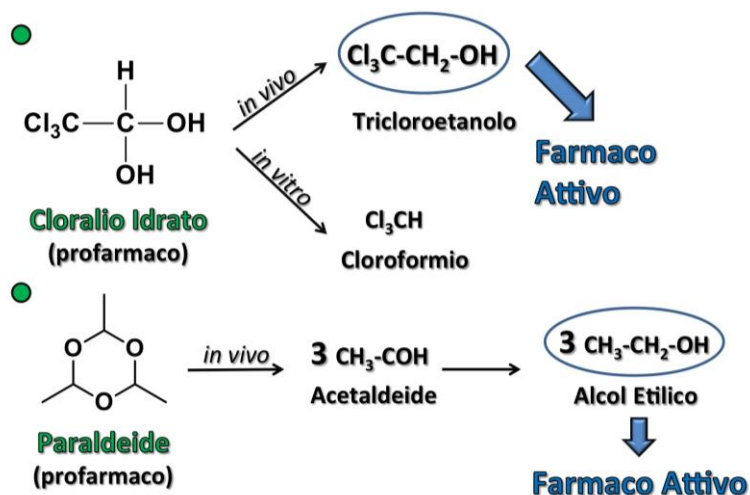


Figura 12 - Farmaci sedativo-ipnotici: aldeidi

Per evitare l'utilizzo del tricloroetanolo è stata utilizzata la **paraldeide** che in vivo si trasforma in acetaldeide, la quale in parte si riduce ad alcol etilico e in parte passa ad acido acetico (figura 12). La paraldeide è solida e può essere facilmente dosata, attraversa facilmente la BEE perché lipofila e riesce a portare a livello centrale una certa quantità di alcol etilico. Si tratta in fondo di un profarmaco che svolge la sua azione solo dopo aver subito un processo di metabolizzazione. Infine, la paraldeide ha un enorme problema: possiede un odore che risulta essere molto sgradevole e che, oltre agli altri svantaggi descritti, ne ha ulteriormente pregiudicato l'utilizzo.

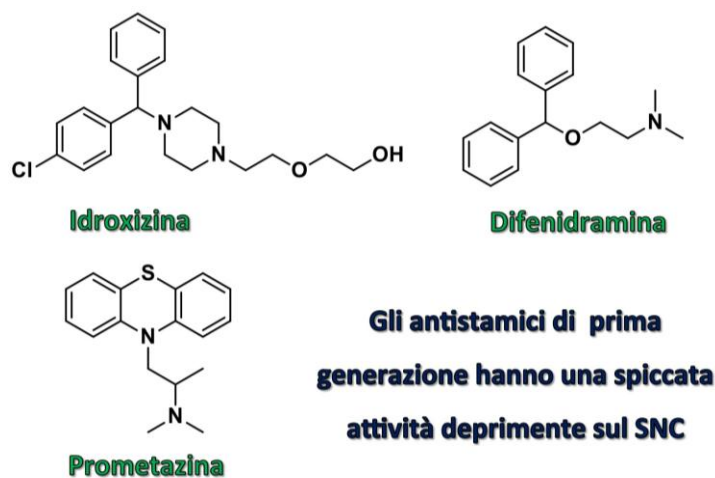


Figura 13 - Farmaci sedativo-ipnotici: antistaminici

Dall'utilizzo delle molecole finora descritte si è compreso che per poter interagire con i recettori del GABA c'è bisogno di un ($-\text{OH}$), di un ($-\text{CH}_2\text{-OH}$) o di un ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$). Un derivato di natura alcolica con queste caratteristiche, capace inoltre di incrementare la lipofilia e compartimentalizzare il farmaco a livello del sistema nervoso centrale, è l'**Idroxizina**, ancor oggi usato, che riprende la classica struttura degli antistaminici (figura 13).

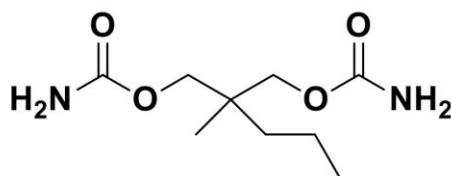
**Meprobamato**

Figura 14 - Farmaci sedativo-ipnotici: carbammati. È interessante ricordare che il meprobamato è stato il più diffuso fra i tranquillanti prima di essere sostituito dalle benzodiazepine

Un'altra molecola d'interesse, anche se non viene utilizzata in terapia, è il **Meprobamato**, appartenente ai carbammati, di cui però non si conosce il meccanismo d'azione: molto probabilmente è un antiglicinergico che agisce a livello delle sinapsi glicinerliche lungo la via midollare (figura 14).

4.5 I BARBITURICI

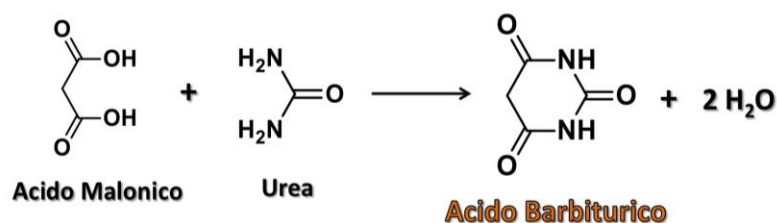
I barbiturici nascono da una reazione di condensazione tra l'acido malonico e l'urea in modo da ottenere un composto ciclico che è chiamato, appunto, acido barbiturico (figura 15).

I barbiturici sono depressori aspecifici dell'asse cerebrospinale sia a livello del SNC sia a livello midollare e funzionano dove sono espressi i canali del cloruro. Gli usi terapeutici sono oramai in gran parte obsoleti e superati; l'unico trattamento che li vede ancora di una certa attualità riguarda l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale e il trattamento di alcune forme di epilessia. Anche in questo caso, il risultato dell'azione di un barbiturico è una iperpolarizzazione ascrivibile a una attivazione dei canali del cloruro. I recettori del $GABA_A$ sono ancora una volta centrali in questo processo, sebbene i barbiturici si leghino su un sito allosterico (figura 7), in modo da aumentare il tempo di apertura del canale del cloruro e ritardare la variazione conformazionale di quest'ultimo. Il canale, del resto, si apre perché c'è il GABA che si lega, ma il recupero funzionale si allunga fin quando il barbiturico è legato sul sito allosterico. Quando, poi, i barbiturici sono presenti in concentrazione elevate, essi attivano il canale anche in assenza del GABA, aspetto questo che spiega la loro elevata tossicità.

I barbiturici furono utilizzati, fin dall'inizio, per indurre la sedazione e l'ipnosi. Tuttavia, si notò (sebbene solo oggi sia stata compresa la ragione chimica) che utilizzando l'acido barbiturico (figura 15), l'azione sedativa era scarsa o nulla perché questo acido presenta un $\log P$ di -2 che lo rende molto più solubile in acqua che nella componente lipofila della membrana.

PER SAPERNE DI PIÙ La scoperta dei barbiturici

I barbiturici furono sintetizzati per la prima volta nel 1863 da Adolf von Bayer a partire dall'urea e dall'acido malonico. Il nome fu un omaggio di von Bayer alla moglie che si chiamava Barbara.



- Sintetizzato nel 1863 da Adolf von Bayer
- Composto privo di attività deprimente centrale a causa della sua elevata acidità, logP = -2
- Sintesi di derivati per sostituzione di uno o entrambi gli idrogeni metilenici, e di uno o entrambi quelli ammidici

Figura 15 - Farmaci sedativo-ipnotici: barbiturici

In altre parole, il logP di -2 non permette di attraversare la BEE e produrre la benché minima attività poiché nell'acido barbiturico c'è un metilene acido nella porzione malonica. Proprio per tale ragione, fin dai primi esperimenti, furono provate delle sostituzioni degli idrogeni del metilene per ottenere sostanze con logP più favorevoli. Aggiungendo, infatti, due etili, il logP passava a 0 e iniziava a dare un lieve effetto di sedazione. Visto che questo tipo di sintesi è molto semplice da realizzare, in quanto il metilene reagisce facilmente con alogenuri alchilici, sono stati sintetizzati moltissimi composti con una diversa lipofilia. Del resto, i due idrogeni del metilene in posizione 5 sono acidi perché il carbanione che si forma è stabilizzato dalla delocalizzazione del doppietto elettronico sui due carbonili adiacenti. È bene sottolineare che la funzione immidica in posizione 1 e 3 (con un NH compreso tra i due carbonili) è particolarmente acida, in quanto, anche in questo caso, il carboanione viene stabilizzato per risonanza. Quindi, un barbiturico può avere teoricamente quattro sostituzioni diverse: la sostituzione di 2 idrogeni del metilene in posizione 5 e di due idrogeni dei due gruppi immidici in posizione 1 e 3. In tal modo, è possibile sintetizzare diversi derivati, alcuni dotati di attività e altri privi.

Nello specifico, i derivati privi di attività sono i seguenti (figura 16):

- 1 monosostituiti, nel quale restando tre idrogeni acidi, il logP risulta essere inferiore a zero
- 5 monosostituiti
- 1,3 disostituiti
- 1,5 disostituiti
- 1,3,5,5, tetra sostituiti. Questo composto è stato realizzato per ottenere la massima lipofilia possibile

Mentre i derivati che presentano attività sono:

- 5,5 disostituiti
- 5,5 tiobarbiturici, che sono stati preparati usando la tiourea anziché l'urea, in quanto lo zolfo è più lipofilo rispetto all'ossigeno
- 1,5,5 trisostituiti

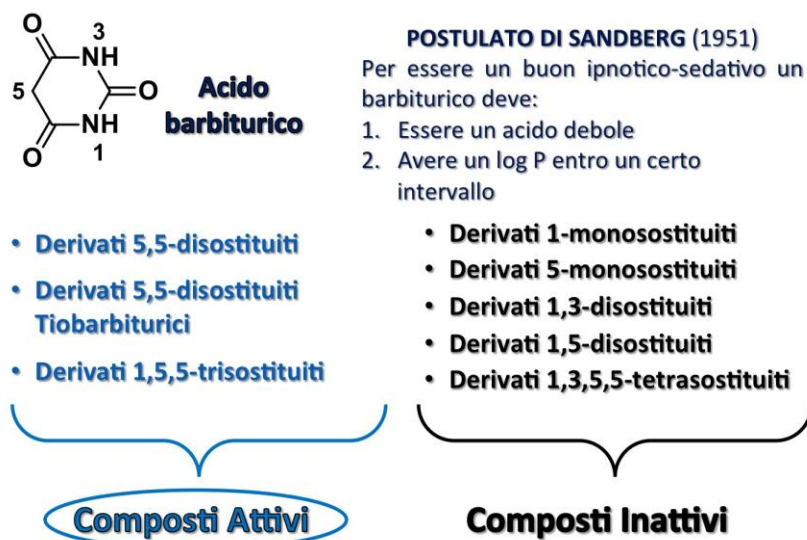


Figura 16 - Acido barbiturico: derivati

È necessario sottolineare che pur avendo ottenuto il massimo della lipofilia con i derivati tetra sostituiti, questi non risultano attivi. La loro mancata attività dipende dal fatto che l'acido barbiturico, essendo in equilibrio lattame-lattimico (figura 17), può esistere in tre forme differenti: **monolattamica, dilattamica, trilattamica**.

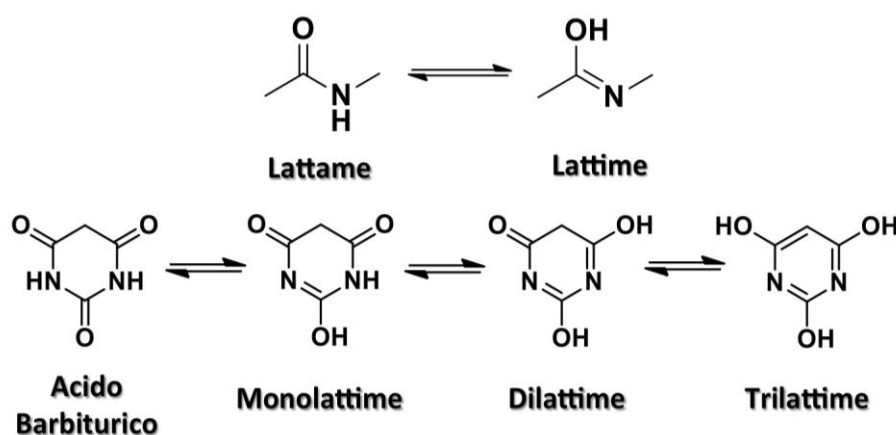


Figura 17 - Barbiturici: tautomeria. Si tengano presenti due aspetti: a) la tautomeria è fondamentale per l'attività; b) la funzione ossidrilica è ritenuta responsabile di interazioni chiave con la controparte recettoriale

Nella forma lattamica, che si viene a determinare quando gli atomi di idrogeno non sono sostituiti, è presente un ossidrile (-OH) (funzione che ricorre anche negli alcoli), responsabile dell'interazione recettoriale. Motivo per cui, sintetizzando un derivato con tutti gli atomi di idrogeno sostituiti, non sarà possibile ottenere la forma lattamica e di conseguenza l'attività farmacologica. Dal punto di vista chimico, il barbiturico, grazie a questa particolare struttura, può essere assimilato a un alcol più lipofilo.

Si considerino adesso le seguenti relazioni struttura-attività (SAR) (figura 18):

1. I due idrogeni malonici in posizione 5 devono essere sempre sostituiti.
2. Può essere sostituito uno dei due idrogeni imidici: quello in posizione 1 o quello in posizione 3.
3. L'ossigeno che deriva dalla molecola di urea può essere sostituito con uno zolfo (tiourea).

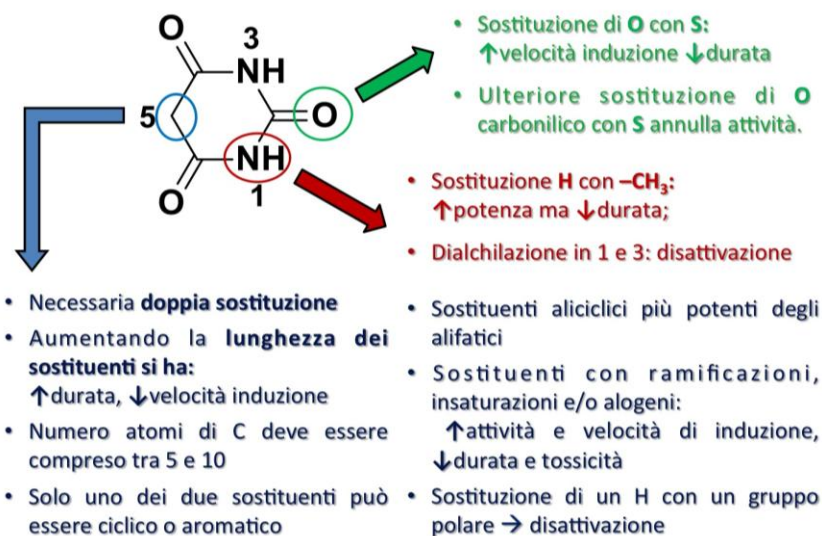


Figura 18 - Barbiturici: SAR

Analizzando alcune strutture delle molecole appartenenti a questa classe, si può notare in alcuni casi la ricorrenza di un anello aromatico in posizione 5, particolarmente importante per il legame con le proteine plasmatiche. Se per esempio si somministra il **Fenobarbital**, si avrà a livello sistemico una concentrazione libera minima tale che, pur essendo in grado di superare la BEE, darà solo una lieve sedazione, ma non l'ipnosi.

Quindi, indipendentemente dalla struttura, il punto farmacoforico di tutti i barbiturici è rappresentato sempre dall'ossidrile, che si viene a formare grazie alla tautomeria. Il resto delle modificazioni strutturali coinvolgono infatti la farmacocinetica. Per tale ragione, si utilizza il barbiturico con logP di 2, 3 oppure 4 in funzione della condizione patologica che si vuole affrontare e in funzione della capacità del barbiturico di superare la BEE e di esercitare l'azione di modulazione allosterica sui canali del cloruro.

Al fine di valutare quali modifiche chimiche apportare ai barbiturici, è importante osservare che una molecola che supera velocemente la BEE e raggiunge il liquor cerebrale è capace anche di uscirne con la stessa velocità con la quale è riuscita a entrare: il processo di entrata e quello di uscita sono identici e condizionati dagli stessi fattori. Per cui, siccome la lipofilia condiziona solo il percorso farmacocinetico, ma non quello farmacodinamico (perché quello farmacodinamico è dato dalla presenza dell'ossidrile), si avrà che un barbiturico con logP di 4 darà immediatamente azione, sebbene tale azione sarà di breve durata.

Un barbiturico con logP di 3 darà invece un'azione che sorgerà più lentamente ma che avrà anche una durata maggiore perché, come detto, questa sostanza, se entra più lentamente, esce anche più lentamente. In tal prospettiva, un barbiturico con logP di 2 impiega un certo lasso di tempo per iniziare ad agire, però poi questa azione durerà più a lungo perché tutto il tempo che ha impiegato per entrare, lo utilizzerà anche per uscire. Variando la lipofilia, e quindi il logP, si noterà che aumentandola, l'effetto del farmaco sarà più immediato, ma anche di minor durata; diminuendola, l'effetto del farmaco sarà più lento, ma anche di maggior durata. Tali variazioni permetteranno di scegliere quale tipo di barbiturico utilizzare: se un paziente ha per esempio un risveglio precoce, prenderà un barbiturico in cui è lenta l'insorgenza d'azione ma è di più lunga durata, e viceversa.

La quantità d'azione del barbiturico, indipendentemente dall'insorgenza, è dose dipendente. Questo significa che i barbiturici, nella somministrazione, essendo strutturati per superare la BEE, si comportano in modo tale che tutto ciò che è in più finisce a livello del SNC. Inoltre, essendo i barbiturici depressori aspecifici che agiscono in maniera allosterica su tutti i canali del cloruro, nelle zone più irrorate essi agiscono prima.

In sintesi, la progressività d'azione del barbiturico si attua ai seguenti livelli:

- a livello corticale, dove dà i suoi effetti di sedazione;
- a livello sottocorticale, dove comincia a dare effetti un po' più conclamati;
- a livello sopraventricolare;
- a livello bulbare, dove il barbiturico iperpolarizza le membrane del centro vaso motorio e del centro respiratorio e, iperpolarizzandole, altera i normali potenziali d'azione che devono stimolare le vie simpatiche e parasimpatiche del centro motorio e respiratorio inducendo la morte del soggetto.

I barbiturici sono induttori metabolici. Assunti per via orale, sono assorbiti al livello intestinale e, attraverso la vena porta, arrivano al fegato dove diventano substrati dei citocromi P450. Questi enzimi, ossidrilando la molecola a livello delle catene alifatiche, la rendono più idrofila e, quindi, più facilmente escreta per via renale (figura 19).

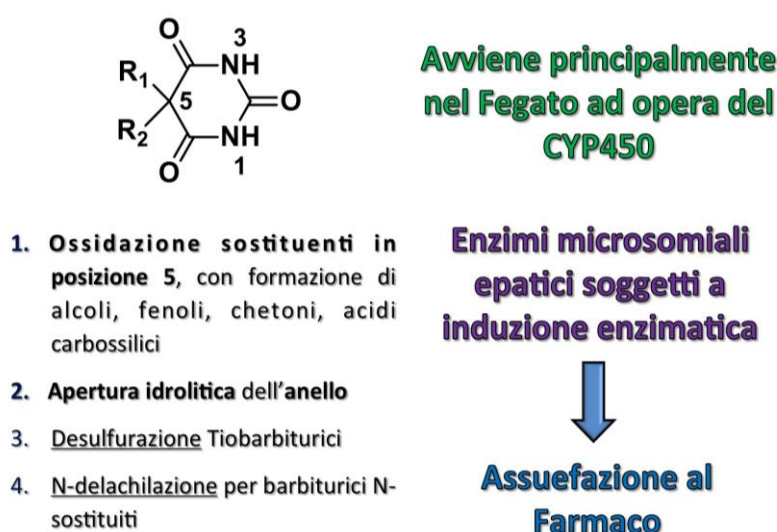


Figura 19 - Barbiturici: metabolismo

Uno dei problemi dei barbiturici è tuttavia connesso al fatto che, specie in passato, essi sono stati spesso somministrati in dosi elevate. Il necessario aumento progressivo delle dosi si spiega con il fatto che i barbiturici sono induttori metabolici, in altre parole essi, stimolando l'espressione dei citocromi, aumentano la metabolizzazione e, di conseguenza, la quota attiva di farmaco, così come l'effetto farmacologico, diminuisce. Questo meccanismo determina uno stato definito di tolleranza, che comporta la necessità di aumentare la dose di farmaco per ottenere lo stesso effetto terapeutico.

Gli effetti prodotti dall'assunzione di barbiturici si riflettono in modi differenti sugli individui, a secondo del loro corredo genetico. In particolare è utile ricordare che gli esseri umani possono essere classificati in base a tre fenotipi:

1. soggetti metabolizzatori lenti, cioè quelli che sono poveri di citocromi
2. soggetti metabolizzatori normali
3. soggetti metabolizzatori veloci

Soprattutto nei soggetti metabolizzatori veloci, per mantenere costante la concentrazione ematica di barbiturico libero che deve dare l'effetto sedativo, si è portati a incrementare le dosi per ovviare alla quota distrutta per induzione metabolica. In questi casi succede però che se si continua ad aumentare le dosi, si ottiene che una maggiore quantità arrivi al livello del SNC e

agisca a livello corticale, sottocorticale, ipotalamico e bulbare, dove è presente il centro del respiro.

Oltre alla problematica legata alle dosi, i barbiturici presentano anche i seguenti tipi di svantaggi (figura 20):

- scarsa selettività d'azione;
- basso indice terapeutico: la dose minima efficace è molto vicina alla dose minima tossica;
- depressione bulbare e, quindi, depressione del centro respiratorio;
- tolleranza: aumento delle dosi a causa dell'induzione metabolica dei citocromi P450 mediata dal barbiturico stesso;
- dipendenza fisica con sindrome di astinenza;
- accumulo nel tessuto adiposo.

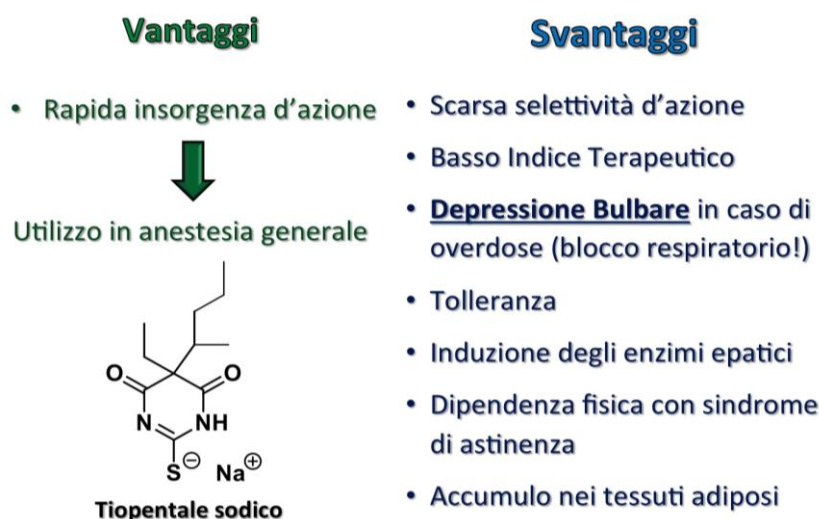


Figura 20 - Barbiturici: vantaggi e svantaggi

Proprio questi svantaggi fecero sì che nel 1970 i barbiturici fossero sottoposti a una legislazione molto più rigida che ne riduceva tangibilmente la somministrazione e l'utilizzo. Prima di allora, infatti, i barbiturici potevano essere acquistati senza ricetta. Inoltre, in quegli anni, non esistendo ancora i FANS, come antidolorifico veniva spesso usato un antinfiammatorio quale il fenilbutazone, associato ai barbiturici: il fenilbutazone possiede una scarsa attività antidolorifica, mentre il barbiturico ha la capacità sedativa, per cui il soggetto che ne faceva uso, otteneva dei benefici sul dolore provato per effetto più che altro della sedazione indotta dal barbiturico.

Attualmente, come detto, i barbiturici sono poco utilizzati; uno di questi, il **Tiopentale sodico**, un barbiturico molto lipofilo, e quindi di immediata insorgenza d'azione ma di durata breve, è stato a lungo scelto nell'induzione dell'anestesia generale. Tuttavia anche il tiopentale sodico, oggi, è stato soppiantato da altri farmaci.

I barbiturici vengono classificati anche in base alla loro durata d'azione. Nelle tre figure successive (figure 21, 22 e 23) sono riportate le strutture principali.

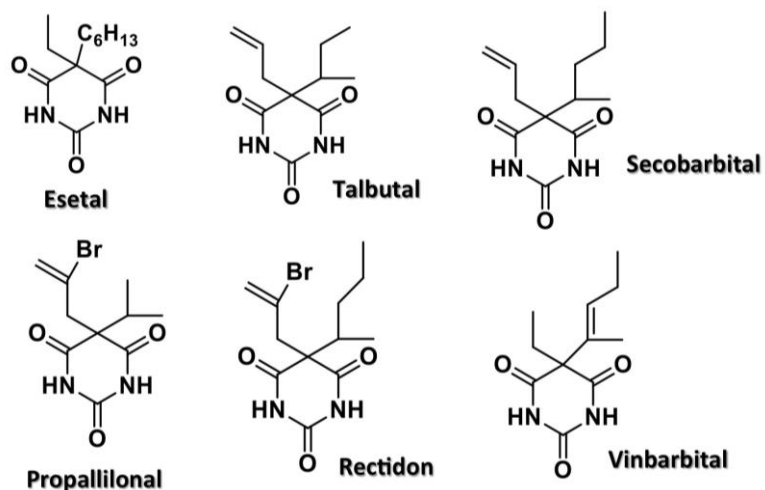


Figura 21 - Barbiturici a breve durata d'azione. ridistribuzione dal SNC ad altri tessuti

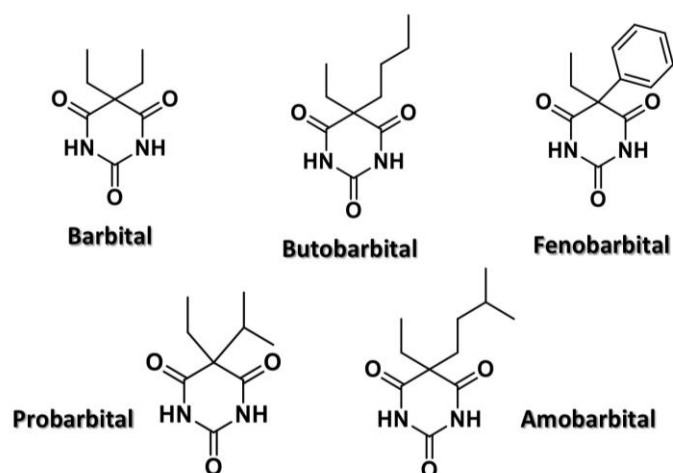


Figura 22 - Barbiturici a lunga durata d'azione. Metabolismo lento a lenta escrezione renale

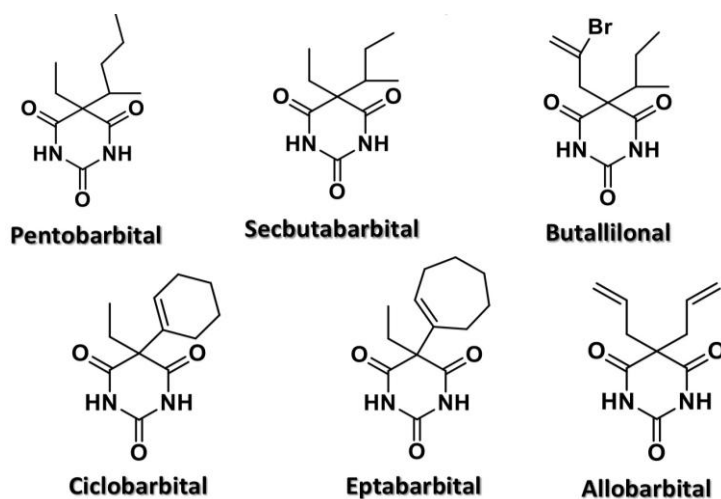


Figura 23 - Barbiturici a media durata d'azione. metabolismo rapido

Dai barbiturici si possono sintetizzare una serie di sostanze, per altro strutturalmente molto simili. Un primo esempio è dato dalle immidi dell'acido glutarico, come la **Glutetimide**, dove

l'acido glutarico è un dicarbossile a cinque atomi di carbonio (figura 24). Oltre alla Glutetimide, sempre con lo stesso principio, si può sintetizzare la **Talidomide** e la **Taglutimide**. La Talidomide e la Taglutimide, rispetto ai barbiturici, hanno il pregio di non poter provocare la morte. Queste sostanze, infatti, a causa del loro elevato legame farmaco proteico, non riescono a determinare nel *liquor* una concentrazione tale da raggiungere il livello corticale, sottocorticale, ventricolare e il centro vaso motorio.

Tuttavia, il loro utilizzo nel tempo ha dimostrato che soprattutto la Talidomide è in grado di intercalare il DNA, producendo effetti teratogeni sul feto. Motivo per il quale anche queste sostanze sono state ritirate dal commercio.

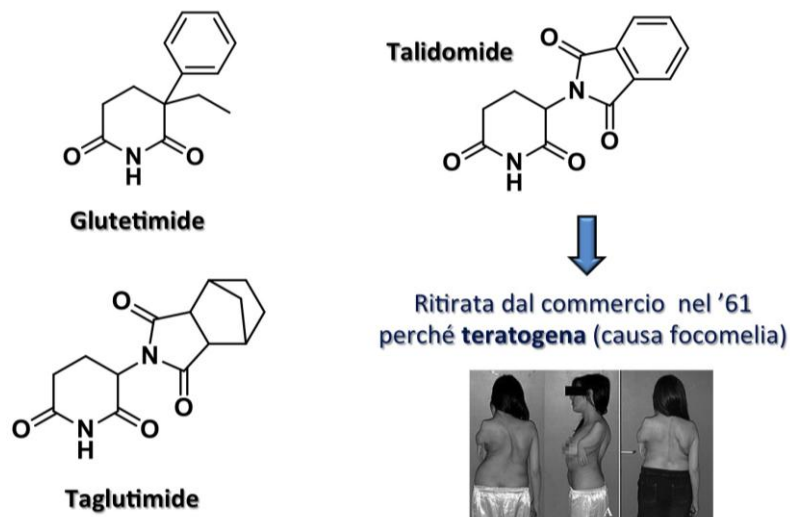


Figura 24 - Farmaci sedativo-ipnotici: piperidindionici

4.6 LE BENZODIAZEPINE: UNA PANORAMICA

Fino alla fine degli anni Cinquanta di fatto non esisteva nessun farmaco che potesse realmente sostituire i barbiturici. Solo nel 1960 fu resa disponibile la prima benzodiazepina che si sarebbe rivelata un valido strumento terapeutico, ancor'oggi largamente utilizzato.

Nel corso del tempo, grazie agli studi sull'interazione tra ligando e canale del cloruro, le benzodiazepine sono state divise in ipnotiche, sedative e ansiolitiche, dove l'ansiolitico è qualcosa di meno della sedazione e molto meno rispetto all'ipnosi.

Come i barbiturici anche le benzodiazepine sono dei modulatori allosterici, ovvero nella proteina canale è presente un sito in cui la struttura della benzodiazepina si può accomodare e creare dei legami d'interazione. In particolare, è stato osservato che il sito di legame per le benzodiazepine deve comprendere un'elica γ . Se non c'è l'elica γ affianco a un elica α o a un elica β , la benzodiazepina non esercita la sua attività. Poiché a livello bulbare tutti i canali del cloruro GABA-dipendenti non esprimono l'elica γ , le benzodiazepine, a questo livello, non potranno legarsi e, quindi, non possono determinare quell'iperpolarizzazione spinta fino alla depressione del centro respiratorio, così come, invece, avviene per i barbiturici. È tuttavia un errore pensare che le benzodiazepine siano farmaci meno potenti rispetto ai barbiturici, essi hanno uguale potenza, però con una maggiore selettività. Quindi, l'attività è simile a quella del barbiturico, ma in questo caso si ha un incremento della frequenza, e non del tempo di apertura del canale del cloruro.

Le benzodiazepine presentano diversi vantaggi rispetto ai barbiturici:

1. **Alto indice terapeutico**, cioè si possono assumere grosse quantità di benzodiazepine senza ricadere negli effetti tossici (contrariamente ai barbiturici).
2. **Specificità d'azione**, dovuta al fatto che le benzodiazepine agiscono solo sui canali che presentano l'elica γ (mentre i barbiturici si legano ovunque).
3. **Azione GABA dipendente**, quindi c'è sempre bisogno che si legni il GABA per poter determinare l'apertura del canale (mentre nei barbiturici, specie se somministrati in elevate concentrazioni, il legame al canale determina già una variazione conformazionale che può indurre l'apertura del canale stesso).
4. **Sonno fisiologico** rispetto al sonno da stordimento dei barbiturici. Quello che cambia non è tanto la qualità del sonno, ma la qualità del risveglio. In altre parole, un soggetto che assume un farmaco ipnotico si aspetta sia di addormentarsi, sia di essere capace, dopo il risveglio, di svolgere tutte le sue normali attività quotidiane. Da questo punto di vista il barbiturico, fintantoché rimane in una certa concentrazione nel torrente circolatorio, darà una minore reattività al soggetto che lo ha utilizzato.
5. **Minore tachifilassi**. I barbiturici, per una questione di induzione enzimatica, danno assuefazione. Nel caso delle benzodiazepine se si individua una dose efficace, per esempio 1 mg, si potrà utilizzare sempre la stessa dose senza il bisogno di incrementarla.
6. **Minori effetti collaterali**.

Le benzodiazepine possono essere suddivise in benzodiazepine a lunga, a media e a breve durata d'azione in funzione del loro logP e della capacità di interagire con il sito allosterico del canale del cloruro.

Di seguito, alcuni esempi di **benzodiazepine a lunga durata d'azione** (figura 25).

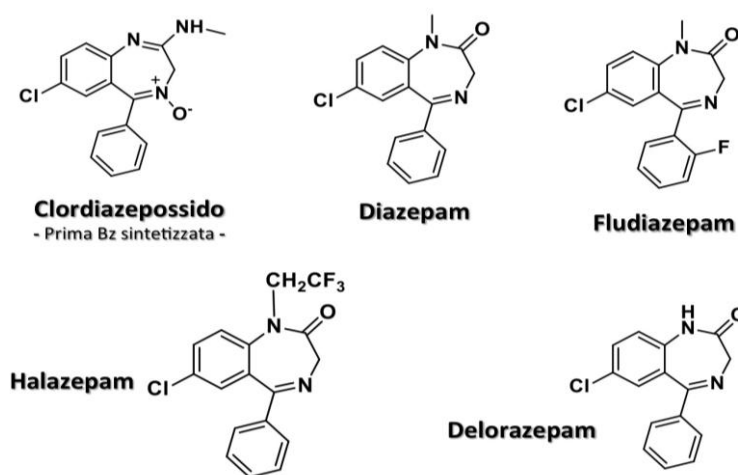


Figura 25 - Benzodiazepine a lunga durata d'azione ($t_{1/2} > 48h$)

La prima benzodiazepina, il **Clordiazepossido** (Librium®), fu scoperta, casualmente, da Leo Sternbach nel 1955 e reso disponibile nel 1960 da Hoffmann-La Roche, che commercializzò anche il **Diazepam** (Valium®) nel 1963.

Altre benzodiazepine che sono state presenti sul mercato sono (figura 26):

- Il **Flurazepam**, che presenta una sostituzione sull'azoto in posizione 1 che viene poi, in seguito, metabolizzata.
- Il **Clobazam** che non è più 1,4 sostituito, bensì un 1,5 sebbene in posizione 2 c'è un ossigeno che presenta un doppietto elettronico disponibile.
- Il **Quazepam** che presenta un atomo di zolfo al posto di uno di ossigeno.
- Il **Medazepam** (profarmaco) che ha un gruppo metilenico in posizione 2 (-CH₂) che verrà prima ossidrilato, poi ossidato e, quindi, comincerà a essere attivo.
- Il **Potassio Clorazepato** che si differenzia in quanto è salificato in posizione 3. Così strutturata la molecola presenta una forte idrofilia e, per tale motivo, non supera la BEE ma può essere utilizzata a livello periferico (soprattutto nelle coliti spastiche).

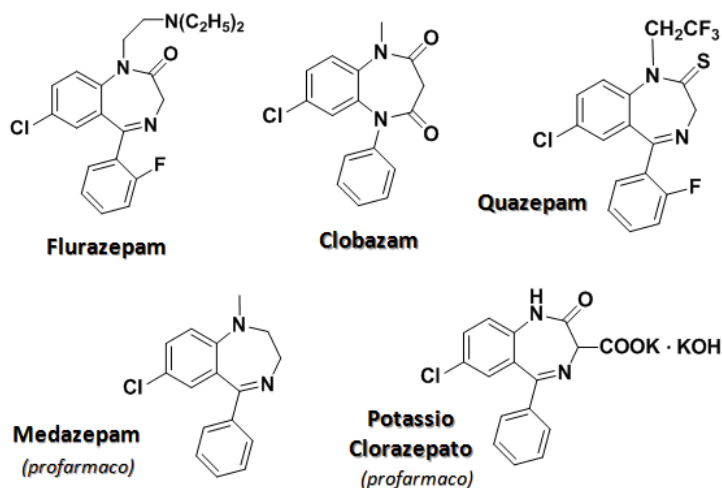
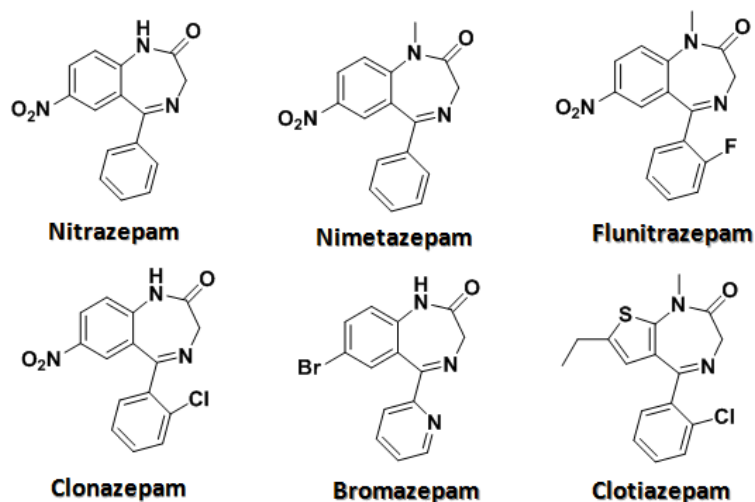


Figura 26 - Benzodiazepine a lunga durata d'azione ($t_{1/2} > 48h$)

Di seguito, alcuni esempi di benzodiazepine a media durata d'azione (figura 27):

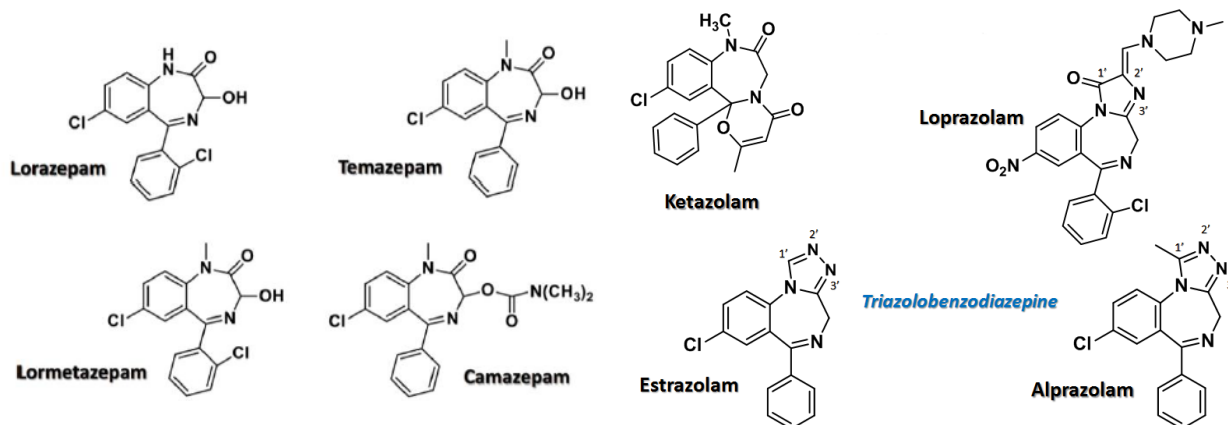
- Il **Nitrazepam** e il **Nimetazepam**, che presentano la stessa struttura, ma che differiscono per i tempi di metabolizzazione.
- Il **Flunitrazepam** che presenta un atomo di fluoro e di conseguenza avrà una maggiore lipofilia.
- Il **Clonazepam** che presenta un atomo di cloro.
- Il **Bromazepam** che presenta un atomo di bromo in posizione 7.
- Il **Clotiazepam** che presenta un tiofene dotato della stessa funzione dell'anello aromatico classico presente nelle altre benzodiazepine in quanto possiede elettroni π disponibili.

Figura 27 - Benzodiazepine a media durata d'azione ($24h < t_{1/2} < 48h$)

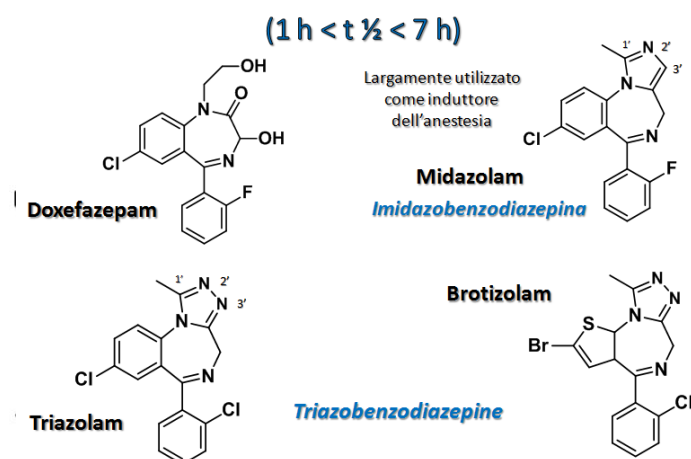
Di seguito, alcuni esempi di **benzodiazepine a breve durata d'azione** (figura 28):

- Il **Lorazepam**, il cui tempo di emivita risulta ridotto per via di un ossidril (-OH) in posizione 3.
- Il **Temazepam**, il cui tempo di emivita risulta maggiore del Lorazepam per la presenza di un gruppo metile (-CH₃) in posizione 1.
- Il **Lormetazepam**, che è paragonabile al Lorazepam, così come il Camazepam è paragonabile al Temazepam. Il Camazepam, sale dimetilcarbammato del Temazepam, infatti, presenta una funzione in posizione 3 che una volta idrolizzata diventerà un gruppo ossidril.

($7h < t_{1/2} < 24h$)

Figura 28 - Benzodiazepine a breve durata d'azione ($7h < t_{1/2} < 24h$)

È inoltre possibile cambiare l'atomo legato al carbonio in posizione 2 da ossigeno ad azoto, per poi inserirlo in un ciclo di tipo triazolico (Alprazolam), imidazolico (Loprazolam). Infine, è importante sottolineare il fatto che ci sia un doppietto elettronico disponibile sull'atomo legato al carbonio in posizione 2 (ossia deve esserci una base di Lewis). È chiaro che nelle triazolobenzodiazepine la posizione 1 non sarà più una posizione di metabolizzazione, ma vi rimarrà solo la 3. Esistono poi anche benzodiazepine a brevissima durata tra le quali possono essere segnalate il **Midazolam** e il **Brotizolam** (figura 29).

Figura 29 - Benzodiazepine a brevissima durata d'azione (1 h t_{1/2} < 7 h)

È importante sottolineare che nei derivati triazo e imidazo, la base di Lewis è rappresentata dall'atomo di azoto in posizione 2' dell'anello azotato di molecole come il Midazolam e il Triazolam.

4.7 LE BENZODIAZEPINE: LA STRUTTURA

Le benzodiazepine presentano un anello aromatico e due atomi d'azoto. La struttura è quasi completamente planare, se si esclude la presenza del carbonio in posizione 3 che è ibridato sp₃ e i cui sostituenti possono trovarsi o al di sopra o al di sotto del piano della parte planare delle benzodiazepine (figura 30).

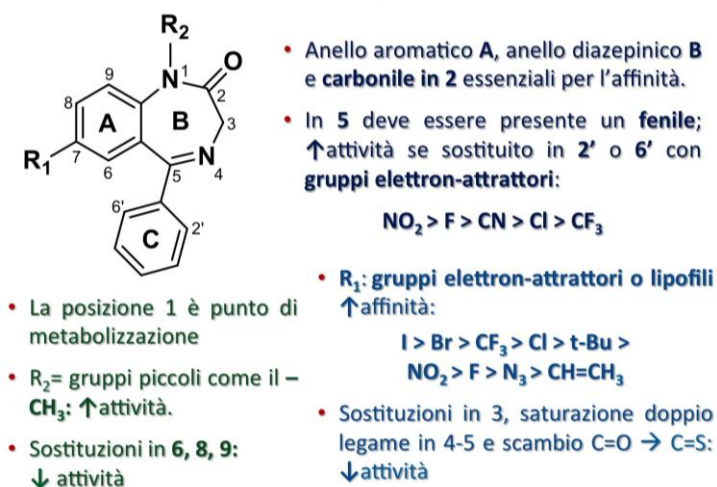


Figura 30 - Benzodiazepine: SAR

Su questa struttura, inoltre, ci sono due punti di metabolizzazione:

- **N in posizione 1**, per cui se è presente su quest'azoto un gruppo metile (-CH₃), quest'ultimo deve essere metabolizzato dai citocromi prima in -CH₂OH, poi nell'idrato dell'aldeide, a seguire in -COOH e, infine, decarbossilato.
- **C in posizione 3**, a questo livello, la reazione metabolica che avviene è una ossidrilazione. Nel momento in cui è avvenuta l'ossidrilazione si ha una riduzione della lipofilia; quest'ossidrile diventa un punto di attacco per l'acido glucuronico e forma un glucuronide fortemente idrofilo che è escreto, in dosi massicce, a livello renale.

Naturalmente, in funzione dei punti di metabolizzazione delle benzodiazepine, è di fondamentale importanza capire come influenzare la farmacocinetica di questa molecola, ossia il legame con le proteine plasmatiche e lo spazio temporale tra l'assunzione e l'eliminazione. Considerando il Lorazepam e il Diazepam, queste due benzodiazepine presentano destini metabolici diversi perché il Lorazepam ha già la posizione 1 metabolizzata, quindi viene solo ossidrilato in posizione 3 ed eliminato per via renale. Questo vorrà dire che i tempi di emivita del Lorazepam sono ridotti rispetto al Diazepam perché questa molecola dovrà subire sia l'ossidrilazione in posizione 3, sia la metabolizzazione del metile ($-\text{CH}_3$) in posizione 1 con produzione di metaboliti attivi. Siccome tra queste due molecole l'emivita del Diazepam è più lunga rispetto a quella del Lorazepam, il Diazepam avrà tempi di escrezione maggiori.

In tutte le benzodiazepine è possibile notare le seguenti caratteristiche:

- Hanno sempre un anello 1,4 benzodiazepinico, un fenile in posizione 5 e un elemento elettron-attrattore (cloro, bromo, fluoro, gruppo nitrico $-\text{NO}_2$) in posizione 7.
- Hanno, legato al carbonio 2, un atomo che dispone di un doppietto elettronico libero condivisibile, una base di Lewis, che può essere costituita o dall'ossigeno o dallo zolfo o da una porzione aromatica in cui ci sono gli elettroni π mobili.
- La posizione 3 è una posizione di metabolizzazione (ma con un ossidrile, si riducono i tempi di permanenza di questa molecola nell'organismo); mentre la posizione 1 la si può sostituire, qualora si volesse, in modo da allungare i tempi di emivita della benzodiazepina.
- Sul fenile in 5 ci possono essere dei sostituenti elettron-attrattori in posizione 2' e 6'. Quando questi sostituenti ci sono, essi influenzano la lipofilia nonché l'accomodamento della benzodiazepina nel sito allosterico del canale. Tuttavia, è importante sottolineare che non ci può essere una sostituzione in 4' perché altrimenti si cambia la selettività delle benzodiazepine che non andrà più sui canali dello ione cloruro che esprimono un'elica γ al livello del SNC, ma bensì su quelli presenti a livello periferico, dando un blando effetto sedativo, e promuovendo il rilascio dei neurosteroidi.

Il farmacoforo delle benzodiazepine (figura 31) deve necessariamente contenere i punti d'interazione, ossia l'anello A, una porzione dell'anello B (fino al carbonio in posizione 2), un azoto in 4 (che rappresenta un doppietto elettronico in grado di formare un legame idrogeno) e un fenile in 5 (si veda l'immagine relativa alla SAR delle benzodiazepine).

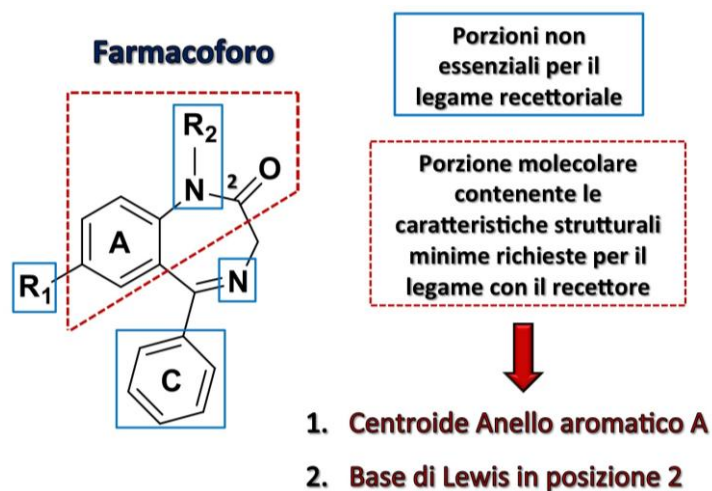


Figura 31 - Benzodiazepine: agonisti

Del resto, la condizione essenziale affinché la benzodiazepina possa legarsi al sito allosterico è la presenza di una parziale carica positiva (ovvero un δ^+) sul centroide dell'anello A, la cui intensità è modulata dal sostituente in posizione 7 ovvero R_1 (che può essere un atomo di cloro, un gruppo nitro $-\text{NO}_2$, eccetera) e di una parziale carica negativa dovuta al doppietto elettronico dell'atomo legato al carbonio in posizione 2, cioè un δ^- (una carica parziale negativa che è anch'essa modulabile).

In conclusione, si può affermare che il farmacoforo delle benzodiazepine è rappresentato da una zona planare in cui è presente un δ^+ da una parte (dato dalla polarizzazione dell'anello aromatico) e un δ^- dall'altra (dato dalla forza della base di Lewis dell'atomo legato al carbonio in 2), posti tra loro a una certa distanza (che va dai 4 ai 5 Å): proprio come il ligando endogeno dei recettori canale, cioè il GABA il quale presenta una distanza simile tra una carica piena positiva e una carica piena negativa.

Il meccanismo d'azione delle benzodiazepine è, d'altronde, lo stesso del GABA. Si hanno le stesse interazioni, ma su un sito allosterico: di fronte al δ^+ ci sarà una carica negativa nella proteina, mentre di fronte al δ^- ci sarà una carica positiva e tutto questo porterà alla formazione di due interazioni di tipo ionico non piene che tenderanno a spostare le eliche transmembrinarie, conferendo una variazione conformazionale all'intero canale che permetterà al GABA di agire con maggiore efficacia (figure 32 e 33).

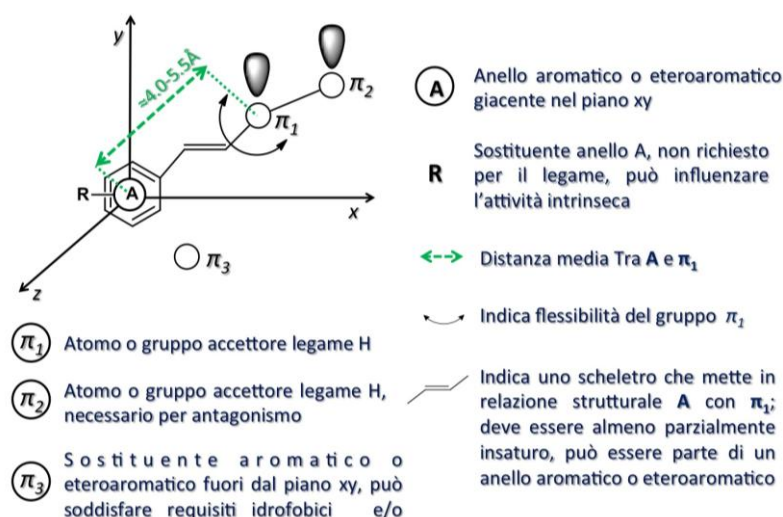


Figura 32 - Benzodiazepine: agonisti

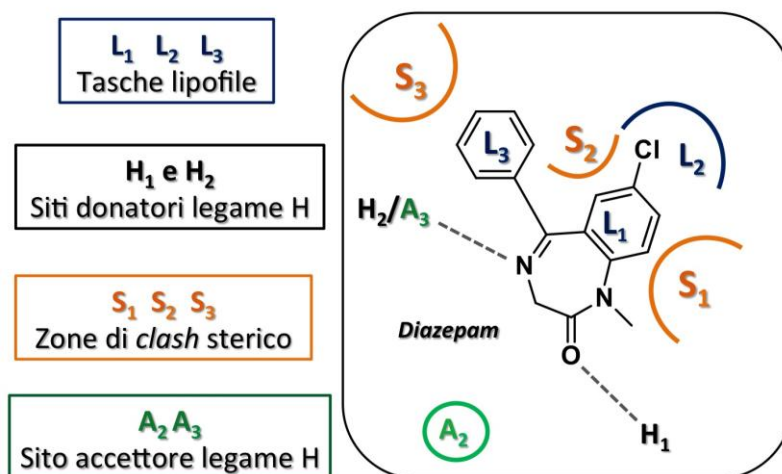


Figura 33 - Benzodiazepine: modello di interazione

In sintesi:

VANTAGGI

- alto indice terapeutico (con le benzodiazepine ad alte dosi non si muore);
- bassa tossicità e ridotti effetti collaterali;
- non agiscono a livello bulbare;
- utili nel trattare anche le assenze epilettiche.

SVANTAGGI

- le benzodiazepine più potenti danno qualche disturbo delle funzioni intellettive e di quelle connesse alle abilità motorie (per esempio, se si è in una condizione di “ansia da prestazione” non bisogna assumere una benzodiazepina perché riduce la reattività, è meglio assumere in questi casi un β -bloccante poiché quell’ansia è dovuta a una scarica di adrenalina);
- producono tolleranza e dipendenza, che non dipende dal meccanismo d’azione ma dall’attivazione del circuito della gratificazione;
- la sospensione dei farmaci spesso è seguita da effetti di rimbalzo (rebound).

4.8 LE BENZODIAZEPINE: COSTRUIRE UN AGONISTA PARZIALE

Per costruire un agonista parziale della benzodiazepine, è necessario tenere in considerazione che il sistema di ancoraggio di questo composto non si può variare, cioè il δ^+ e il δ^- non si possono modificare perché altrimenti non si ha il legame al sito recettoriale. Per questa ragione si è provato a togliere il fenile in posizione 5 per ridurre l’affinità e quindi la potenza: in tal modo, è stato sintetizzato il **Flumazenil** (figura 34).

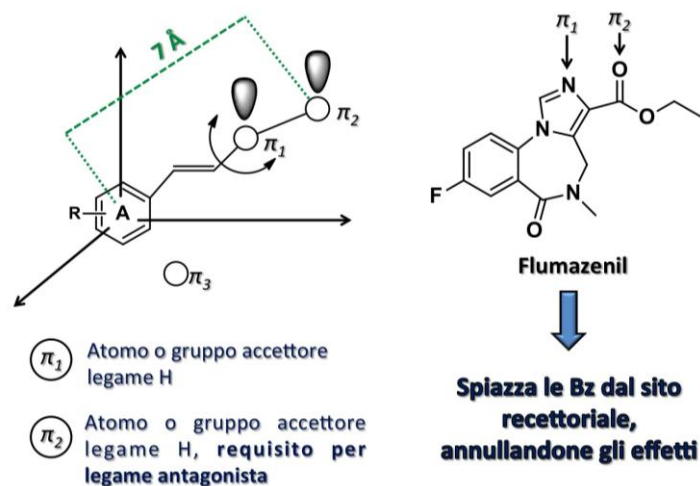


Figura 34 - Benzodiazepine: antagonisti

Si noti che nel Flumazenil, a 5 Å dal δ^+ è presente un π_1 costituito da un doppietto elettronico sull’atomo di azoto 2'. Quando il Flumazenil fu sintetizzato, questo estere veniva assorbito e, fino a quando la molecola rimaneva intatta, aveva un’elevata lipofilia ed era in grado di superare la BEE. Una volta idrolizzato l’estere, compariva un gruppo carbossilico ($-\text{COOH}$), l’idrofilia aumentava, la lipofilia diminuiva e diventava difficile il superamento della BEE. Nel momento in cui questa molecola fu testata, ci accorse che non aveva né un effetto sedativo, né un effetto ipnotico, né

un effetto di agonista parziale. Se però veniva somministrata a una persona trattata con benzodiazepine, questa si svegliava immediatamente: in questo modo si scoprì che questa molecola era un'antagonista. È importante sottolineare che l'agonismo non è creato dal fenile in 5 poiché, come già detto, esso incrementa solo l'attività. Osservando la molecola si nota che è presente un'altra base di Lewis che è in competizione con quella già presente nelle benzodiazepine. È come se si fosse esteso il farmacoforo che può avere sia un δ^+ a una distanza di 5Å dal π_1 , sia un δ^+ a una distanza di 7Å dal π_2 (figura 34). Dal momento che il Flumazenil si lega, significa che c'è affinità per il recettore. Il fatto che non moduli positivamente l'apertura dei canali del cloruro, vuol dire che questa, pur interagendo con il sito allosterico, non produce nessun effetto come invece lo produce la benzodiazepina, anzi il Flumazenil la spiazza dal sito allosterico. Per poterla spiazzare, significa che esso deve formare dei legami più forti con la proteina rispetto ai legami che forma la benzodiazepina. Se i punti farmacoforici si trovano a una distanza di 5Å, si ha una certa interazione, mentre se i punti farmacoforici si trovano a 7Å di distanza, si avrà una diversa modifica conformazionale. In altre parole, in un modo è possibile incrementare quello che è il legame del GABA con il proprio sito di interazione, mentre nell'altro si produce una variazione conformazionale che influenza negativamente l'accessibilità del GABA sul sito di interazione. Chiaramente, anche l'antagonista ha un significato terapeutico, perché, se si considera che le benzodiazepine, essendo molto liposolubili, hanno sostituito il Tiopentale nell'induzione anestetica, finita l'anestesia, invece di aspettare che il paziente si risvegli lentamente in funzione dell'allontanamento farmacocinetico del tiopentale o della benzodiazepina somministratagli, è possibile iniettare il Flumazenil e determinare un risveglio immediato. È interessante notare che la sostituzione della funzione etilica con gruppi più ingombranti (per esempio un *terz*-butile) è sfavorevole all'attività per motivi sterici (figura 35).

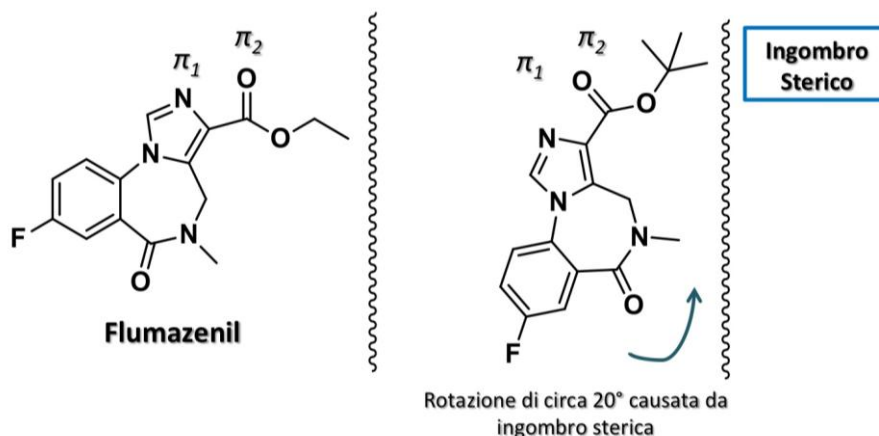


Figura 35 - Benzodiazepine: Antagonisti. La funzione etilica con gruppi più importanti (per es. il *terz*-butile) è impedita per ragioni di ingombro sterico

Il Flumazenil però è un antagonista totale e non parziale. Se si analizza la struttura delle benzodiazepine si noterà che esse sono agoniste in quanto la distanza tra i punti farmacoforici è di 5Å, mentre nel Flumazenil è di 7Å. Un'altra molecola, l'**Imidazenil** può presentare una distanza dei punti farmacoforici sia di 5Å che di 7Å. Ciò è dovuto alla presenza della funzione ammidica che, libera di ruotare, può assumere due conformazioni: la prima mantiene il farmacoforo a 5Å e agirà come agonista, mentre nella seconda la distanza farmacoforica diventa di 7Å e, quindi, agirà come antagonista (figure 36 e 37). Il risultato è un agonismo parziale di tipo funzionale, ossia è un agonista parziale ma non dal punto di vista dell'interazione con il sito recettoriale.

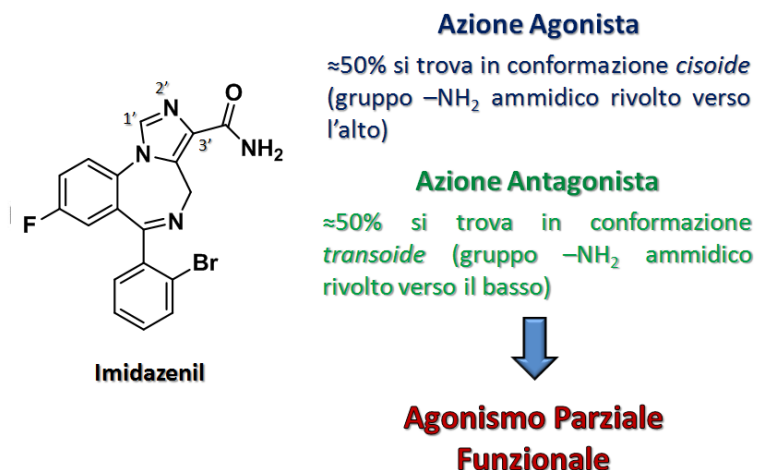


Figura 36 - Benzodiazepine: agonisti parziali

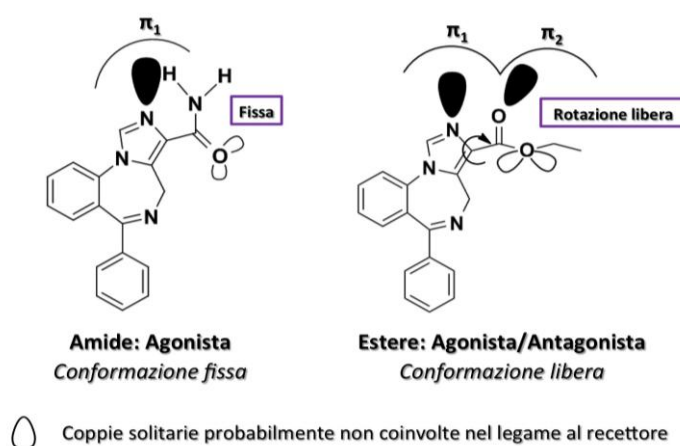


Figura 37 - Benzodiazepine: agonisti parziali

Sui canali dello ione cloruro agiscono, dunque, agonisti, antagonisti e agonisti inversi come le β -Carboline capaci di formare una struttura che legandosi su un altro sito allosterico del canale dello ione cloruro, riduce l'apertura del canale e la portata del canale stesso.

A partire dall'Imidazenil, è possibile far riferimento a una classe di farmaci non benzodiazepinici, i quali permettono di avere tuttavia lo stesso risultato terapeutico.

Tra le imidazopiridine sono da ricordare in particolare (figura 38):

- lo **Zolpidem**, che pur non avendo molto della struttura benzodiazepinica agisce sempre come potenziante dell'attività gabaergica;
- l'**Alpidem** che, rispetto allo Zolpidem, ha una attività più ansiolitica che sedativa.

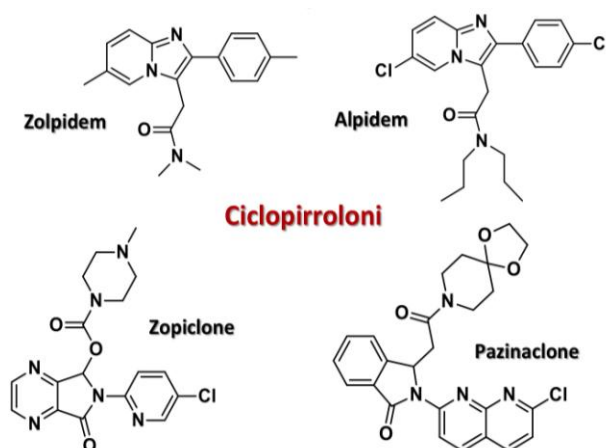
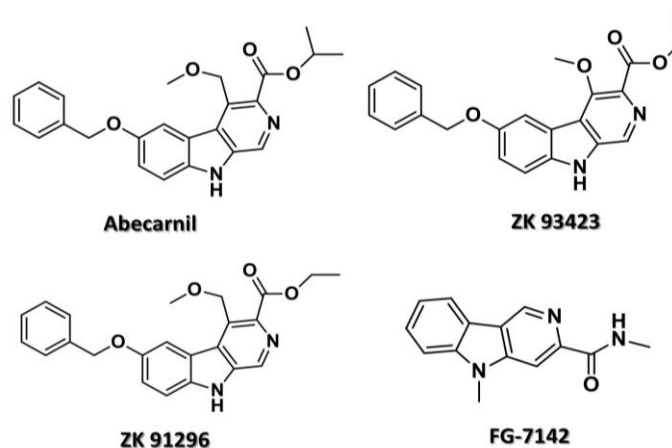
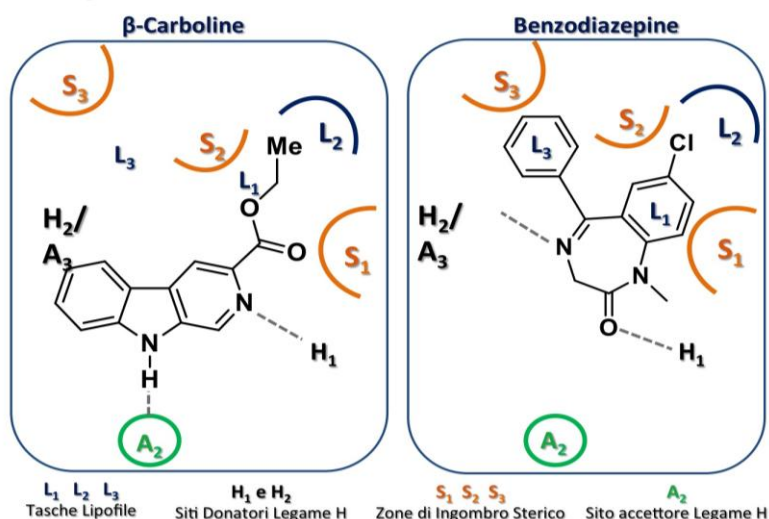


Figura 38 - Imidazopiridine

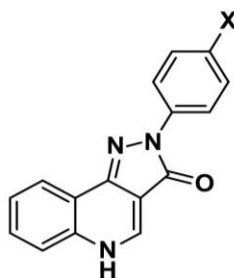
Poi, come detto, ci sono le **β -carboline** (figura 39), derivati della metabolizzazione del triptofano, che agiscono come agonisti inversi:

- Nelle β -carboline scompare la porzione aromatica delle benzodiazepine e al suo posto compare la porzione esterea.
- Nelle β -carboline non c'è l'interazione con il recettore e con l'azoto in posizione 4, e compare un altro legame molto più distante dall'NH. Tale distanza non è la stessa dell'antagonismo (ovvero di 7Å), in quanto è molto più elevata, per cui quando si ha questo tipo di interazione si passa a un agonismo inverso, cioè a una variazione conformazionale che rende più difficile l'accesso del GABA al sito recettoriale e che, pertanto, ne riduce la portata dei canali del cloruro (figura 40).

Figura 39 - β -carboline

Figura 40 - β -carboline: modello di interazione

Esistono poi le **pirazolochinoline** (figura 41) che avranno, a seconda del sostituito sul fenile, un agonismo inverso o agonismo parziale.



X	Profilo
-H	Agonista Inverso
-OCH ₃	Agonista Parziale
-Cl	Agonista Parziale

Figura 41 - Pirazolochinoline

Infatti, se c'è un atomo di cloro si può di nuovo avere una parziale carica positiva δ^+ con un posizionamento che assomiglia molto di più alle benzodiazepine, a cui si aggiunge un'interazione che determina una variazione conformazionale intermedia. Per cui si ha un agonismo parziale, il quale però stavolta non sarà un agonismo parziale funzionale, ma un vero e proprio agonismo parziale, in quanto non dipendente dalla variazione conformazionale che determinerà la maggiore o minore affinità del GABA per il sito d'interazione (figura 42).

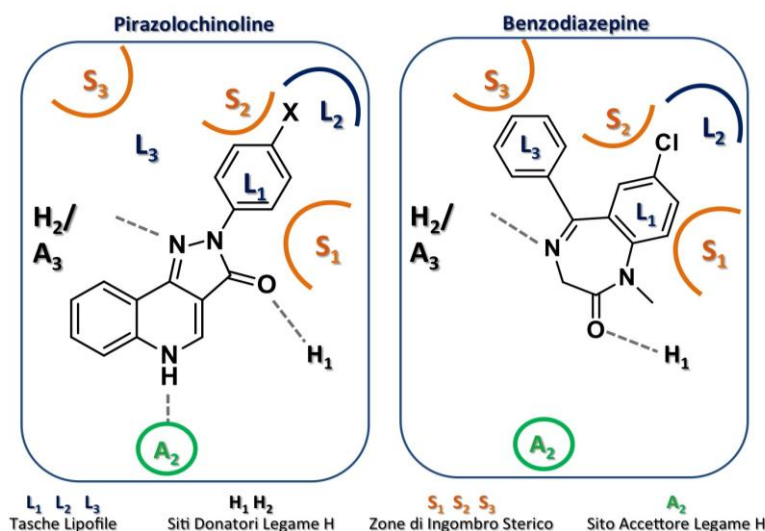


Figura 42 - Pirazoloquinoline: modello recettoriale

Nel caso dei **piridodiindoli** (figura 43), invece, se è presente un cloro si può parlare di antagonismo perché si recupera la struttura benzodiazepina-simile, con un gruppo (-NH) che mima l'NH in 4 delle benzodiazepine e non è presente l'interazione in posizione 5, ma solo quella in posizione 6. Via via che si funzionalizza attraverso uno scheletro rigido, è possibile costruire vari farmacofori le cui distanze sono diverse le une rispetto alle altre e che quindi possono andare a interagire su di un sito recettoriale piuttosto che su di un altro (figura 44).

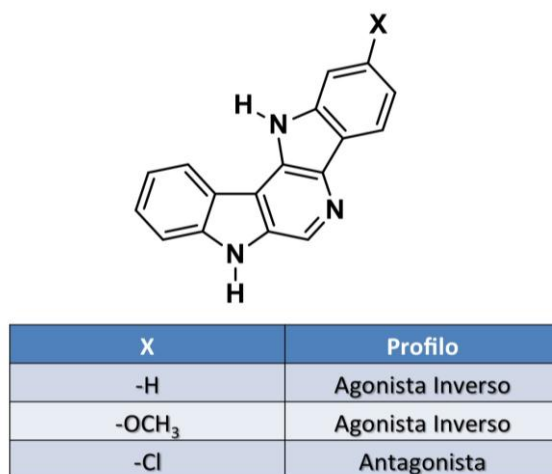


Figura 43 - Piridodiindoli

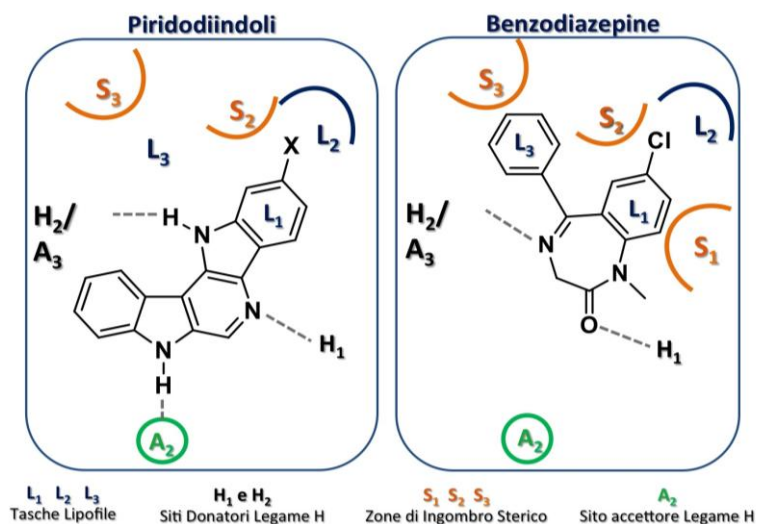


Figura 44 - Piridodiindoli: modello recettoriale

4.9 SOSTANZE REGOLATRICI DEL SONNO

Si è visto che l'induzione del sonno attraverso barbiturici produce un "sonno da stordimento". Il sonno indotto attraverso benzodiazepine è invece più vicino a quello fisiologico. Ma per trovare una sostanza ipnotica che faccia sì che il sonno di un individuo sia identico al sonno fisiologico, è necessario capire quali siano i mediatori chimici del sonno, vale a dire che cosa avvenga nel momento in cui un soggetto si addormenta. Il sonno può essere suddiviso in due tipologie: il sonno REM e il sonno non-REM. La quantità di sonno REM (ovvero il sonno in cui si sogna) tende a diminuire con l'avanzare dell'età. Queste due tipologie, durante il tempo in cui un individuo dorme, si alternano tra di loro (figura 45).

Per ottenere un farmaco capace di indurre un sonno che sia quanto più simile a quello naturale, bisogna cercare di mimare entrambe le fasi.

Il sonno REM deriva dalla liberazione di un metabolita della serotonina, che è un neurotrasmettitore biosintetizzato a partire dal Triptofano. Molti farmaci agiscono su questi metabolismi e interferiscono con il sonno. Il mediatore endogeno che attiva il fenomeno dell'addormentamento è dato da questo acetil-derivato e metossi-derivato della Serotonina che si chiama **Melatonina** (figura 45).

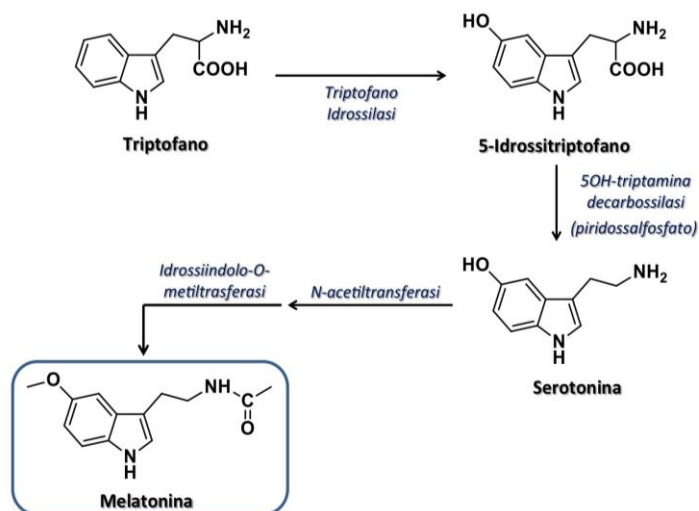
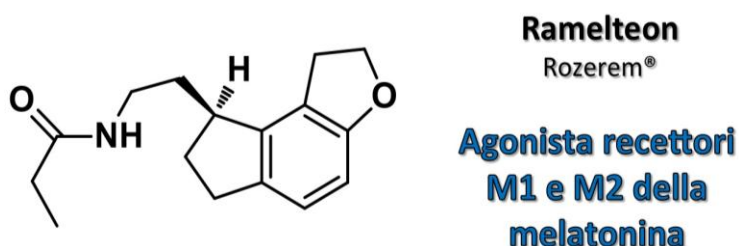


Figura 45 - Biosintesi della melatonina

La melatonina è l'ammide acetica della serotonina e presenta un metossile ($-\text{OCH}_3$) in posizione 5. Essa viene secreta a livello dell'epifisi, o ghiandola pineale, quando la luce scompare, determinando l'addormentamento della persona. In termini più precisi, la melatonina inizia a essere secreta intorno alle otto di sera, poi ha un picco massimo di secrezione intorno a mezzanotte, e via via diminuisce fino a scomparire del tutto attorno alle sei del mattino. Siccome la melatonina è prodotta dall'epifisi per mettere in moto il processo del sonno, è necessario trovare degli agonisti della melatonina, ovvero delle sostanze che hanno lo stesso farmacoforo e che siano capaci sia di superare la BEE, sia di agire sui recettori della melatonina. Questo tipo di sonno è perfettamente corrispondente a quello fisiologico.

L'unico farmaco in commercio è il **Ramelteon**. La rigidità della struttura permette che si mantenga rigido il farmacoforo in modo che ci sia una selettività sui recettori della melatonina piuttosto che sugli altri recettori (figura 46).

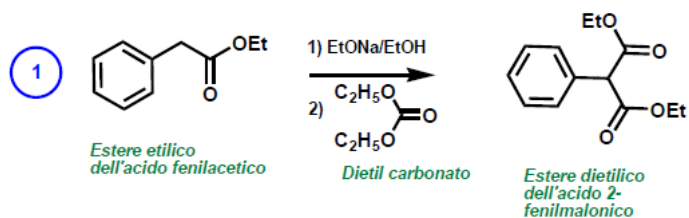


Applicazioni terapeutiche

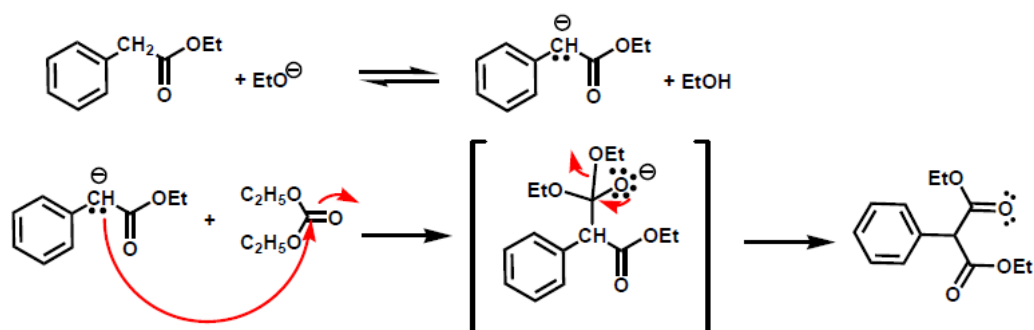
- Insonnia
- Cura dei sintomi associati al *jet lag*

Figura 46 - Farmaci ipnotici: agonisti recettore melatonina

FENOBARBITALE

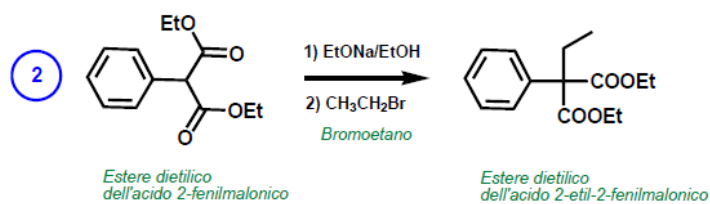


meccanismo:

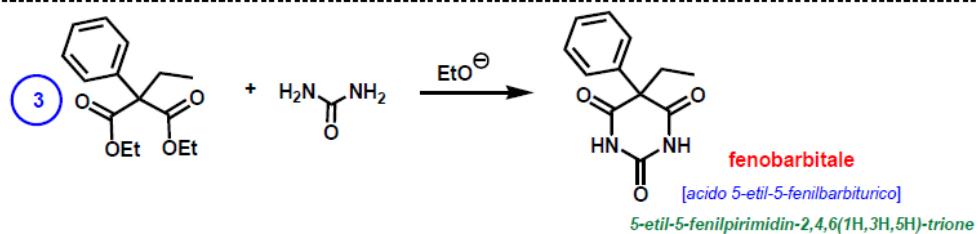
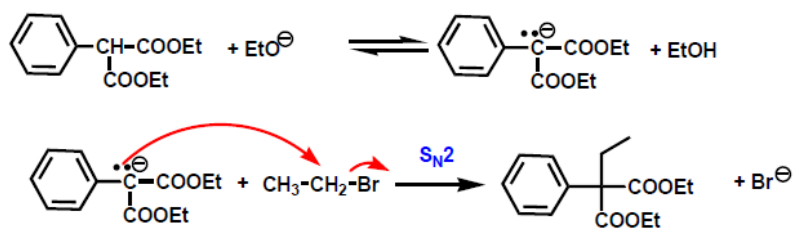


ANNOTAZIONI

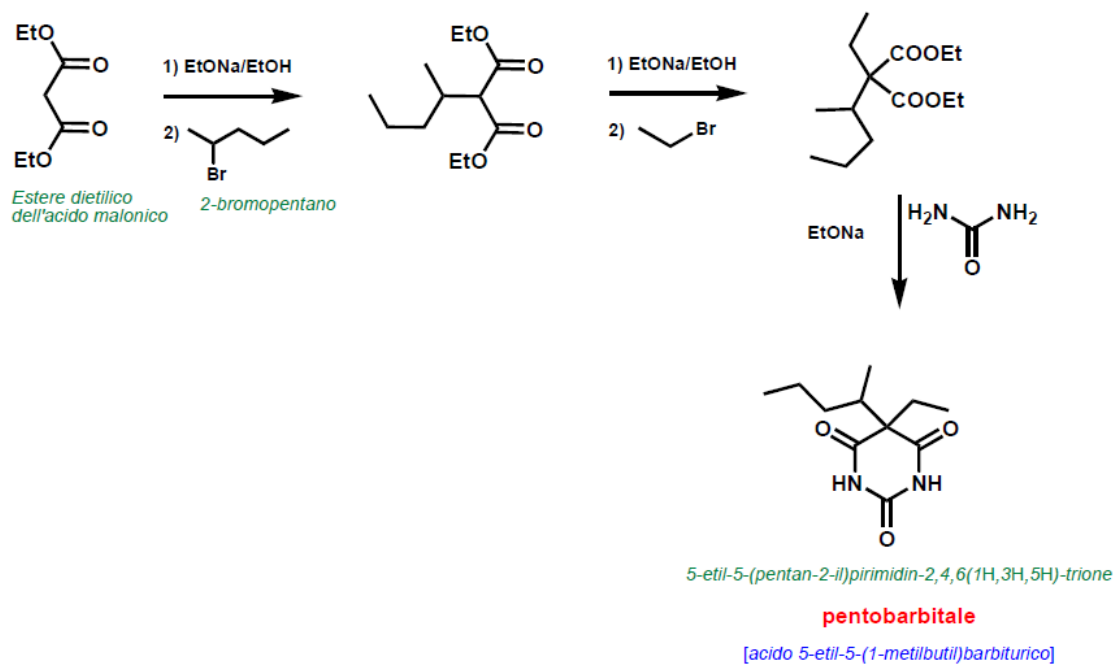
FENOBARBITALE



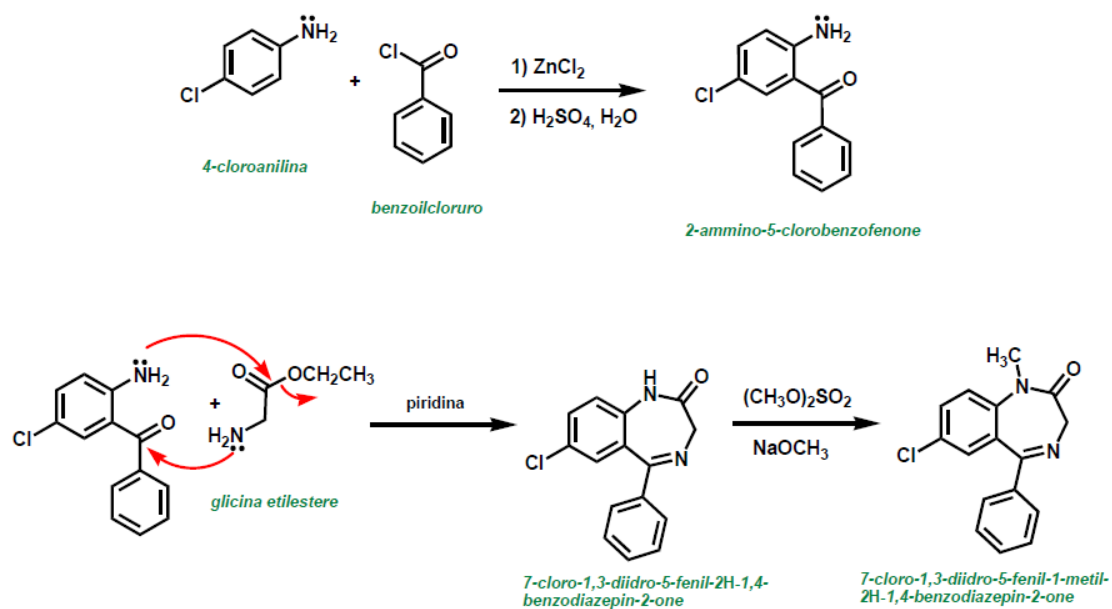
meccanismo:



ANNOTAZIONI

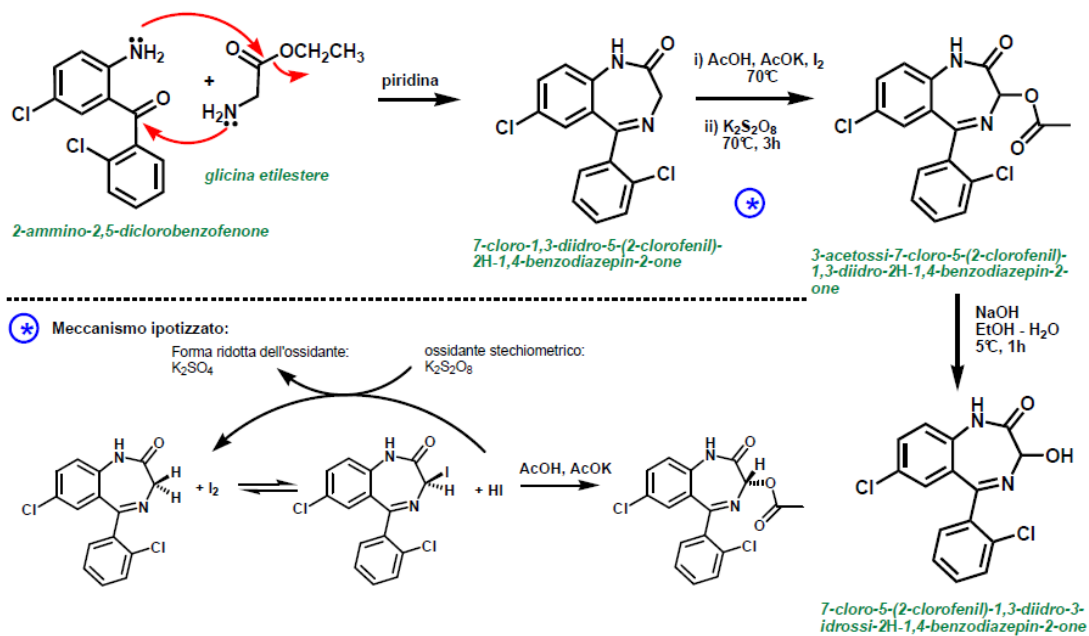
PENTOBARBITALE**ANNOTAZIONI**

DIAZEPAM



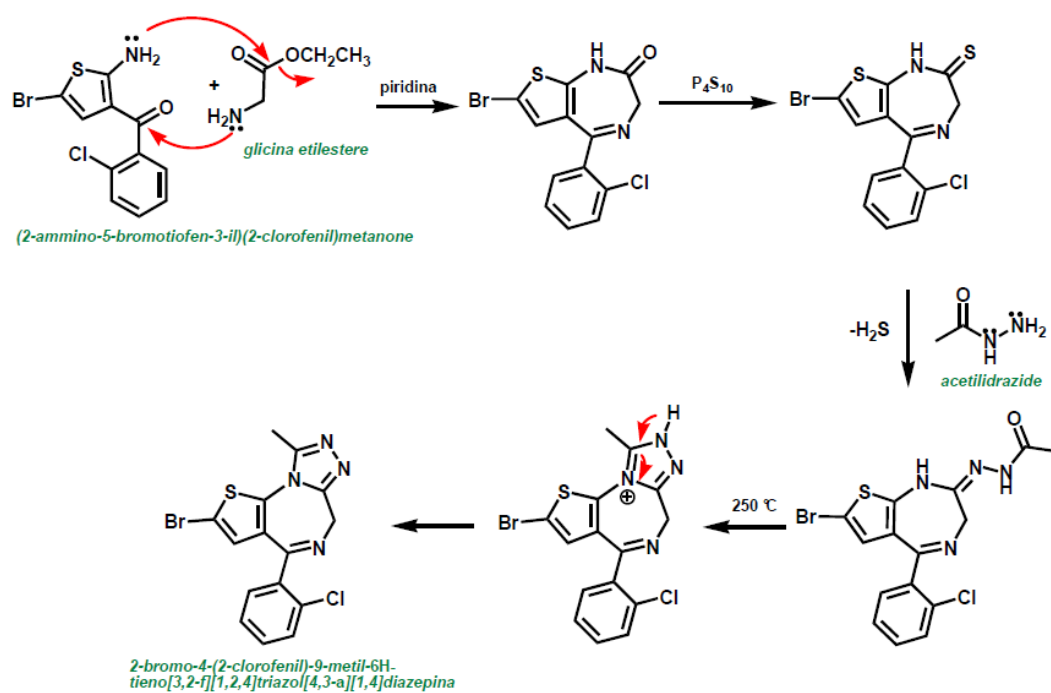
ANNOTAZIONI

LORAZEPAM



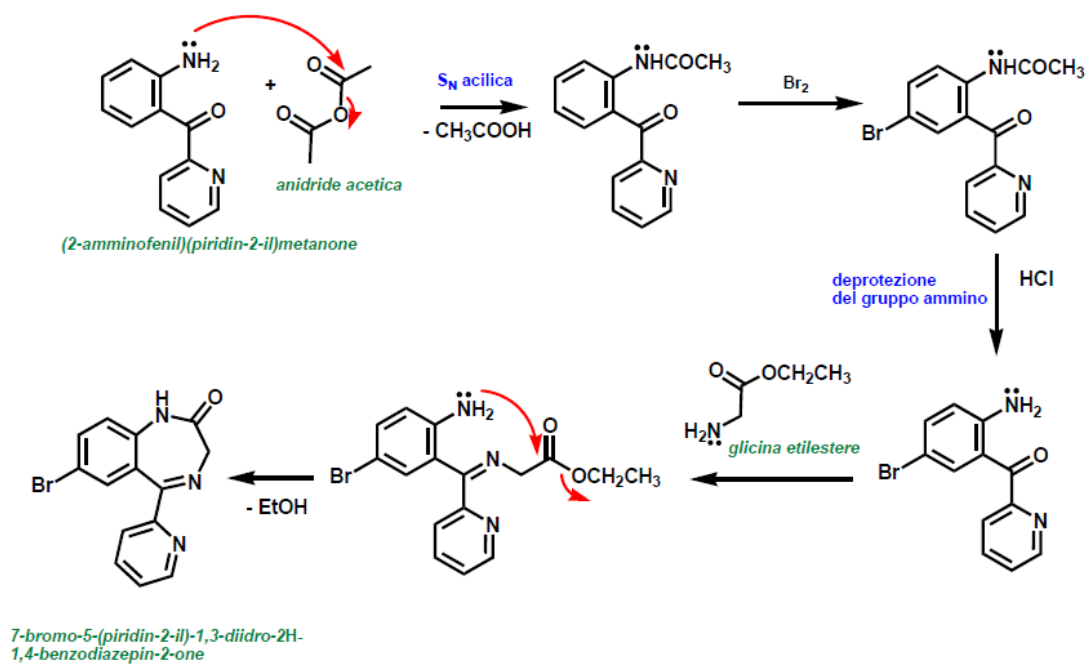
ANNOTAZIONI

BROTIZOLAM



ANNOTAZIONI

BROMAZEPAM



ANNOTAZIONI

Capitolo Quinto

Antiepilettici

PUNTI CHIAVE

- ✓ L'epilessia è una patologia neurologica caratterizzata da una predisposizione a continue crisi epilettiche e da conseguenze neurobiologiche, fisiche, psicologiche, cognitive e sociali associate a questa condizione. L'epilessia può essere controllata ma non curata.
- ✓ La crisi epilettica è un incontrollato focus ectopico, che determina una scarica improvvisa e ipersincrona di una popolazione di neuroni.
- ✓ Per controllare un focus ectopico si può agire nei seguenti modi: a) a livello presinaptico sui canali ionici voltaggio-dipendenti, bloccando alcuni canali o modulando l'apertura di altri per inibire la genesi del potenziale d'azione; b) a livello postsinaptico, intervenendo con agonisti o antagonisti del recettore specifico; c) a livello metabolico, attraverso inibitori enzimatici che possono in qualche modo modulare il metabolismo di un neurotrasmettitore; d) a livello presinaptico, modulando il *re-uptake* del neurotrasmettitore di cui si vuole modulare l'attività.
- ✓ Per la gestione dell'epilessia le principali classi di farmaci adoperati sono le seguenti: a) i sedativi-ipnotici, come i barbiturici e le benzodiazepine; b) gli inibitori dell'enzima GABA-transaminasi; c) gli inibitori del trasportatore del GABA, detto GAT; d) i bloccanti dei canali del sodio; e) i bloccanti dei canali del calcio; f) i nuovi antiepilettici.

5.1 INTRODUZIONE

La crisi epilettica è un incontrollato focus ectopico, vale a dire un'alterazione dello stato di equilibrio delle membrane neuronali che, attraverso un meccanismo di depolarizzazione, determina una scarica improvvisa e ipersincrona di una popolazione di neuroni.

Le scariche epilettiche non sono dei fenomeni che rimangono confinati all'evento in sé, ma provocano una serie di danni riscontrabili sia a livello cerebrale, sia in svariate manifestazioni fisiche, patologiche, cognitive e sociali. Esse si sviluppano a livello centrale, ma producono effetti a livello periferico. Inoltre, a seconda di quale area cerebrale viene interessata dal focus, si avrà una manifestazione fisica differente.

L'epilessia può essere controllata ma non curata, in alcuni casi può regredire spontaneamente come nel caso dell'epilessia infantile (figura 1).

Epilessia: Patologia neurologica caratterizzata da una continuata predisposizione a crisi epilettiche e dalle conseguenze neurobiologiche, fisiche, psicologiche, cognitive e sociali associate a questa condizione

Crisi epilettica: Episodi transitori con sintomi e manifestazioni dovute ad una eccessiva attività neuronale nel cervello

Tutte le forme di epilessia sono originate da una eccessiva scarica di impulsi nervosi che può causare disturbi di tipo chimico-fisico o di attività elettrica cerebrale

L'epilessia può essere controllata ma non curata; in alcuni casi può regredire spontaneamente (epilessia infantile)

Figura 1- Epilessia: definizione ILAE (Internat. League Against Epilepsy) e IBE (Internat. Bureau for Epilepsy)

5.2 LE VARIE FORME DELL'EPILESSIA

Esistono due tipologie di epilessia: le **epilessie focali** (anche dette *crisi parziali*) e le **epilessie generalizzate** (anche dette *crisi generalizzate*) (figura 2). Le epilessie focali differiscono da quelle generalizzate per il fatto che queste ultime interessano la maggior parte dei muscoli dell'organismo.

I. Crisi Parziali (focali o locali)

- A. **Semplici:** Mantenimento della coscienza; la sintomatologia dipende dall'area coinvolta.
- B. **Complesse:** Caratterizzate da allucinazioni sensoriali, distorsione mentale e perdita di coscienza, disfunzione motoria. Possono evolvere in attacchi generalizzati.

II. Crisi Generalizzate

- A. **Crisi Tónico-Cloniche: (*grande male*):** Perdita di coscienza, seguita da fasi toniche e poi cloniche.
- B. **Assenze (*piccolo male*):** Improvvisa e breve interruzione delle attività con perdita di coscienza breve, improvvisa ed autolimitante.
- C. **Crisi Miocloniche:** brevi e ripetuti episodi di contrazioni muscolari. Generalmente provocati da danno neurologico permanente.
- D. **Crisi Febrili:** Convulsioni tonico-cloniche di breve durata in presenza di febbre alta in bambini da 3 mesi a 5 anni di età.
- E. **Stato di Male epilettico:** Attacchi rapidamente ricorrenti.

Figura 2 - Classificazione proposta da «Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures»

Le crisi parziali (focali o locali) si suddividono in:

- a. **Crisi semplici**, caratterizzate dal mantenimento della coscienza, con una sintomatologia che dipende dall'area cerebrale coinvolta. In linea generale, queste crisi provocano piccole fascicolazioni dei muscoli, ossia contrazione e decontrazione dei muscoli.
- b. **Crisi complesse**, caratterizzate, oltre che da fascicolazioni muscolari, da fenomeni allucinatori, e dunque disturbi visivi e/o uditivi, perdita di coscienza e disfunzioni motorie. Queste crisi possono evolvere in attacchi generalizzati.

Le crisi generalizzate si suddividono in:

- a. **Crisi tonico-cloniche**, dette anche *grande male*, caratterizzate da tre fasi:
 - la prima fase, definita di *aura*, nella quale il soggetto ha delle allucinazioni visive e uditive. Questa fase può durare un lasso di tempo variabile;
 - la seconda fase, definita *tonica*, nella quale il soggetto perde coscienza e ha un irrigidimento muscolare causato da contrazioni. Questa fase dura un lasso di tempo molto breve;
 - la terza fase, definita *clonica*, nella quale il soggetto è in uno stato di incoscienza e la sua muscolatura si contrae e decontrae molto velocemente (fascicolazione).
- b. **Assenze**, conosciute anche come *piccolo male*, che colpiscono il soggetto in modo improvviso con episodi di breve durata e autolimitanti, cioè che hanno una durata determinata e non variabile. Queste crisi sono caratterizzate dall'interruzione delle attività neuronali e da perdita di coscienza. **Il piccolo male ha un'incidenza maggiore rispetto agli altri tipi di epilessia.**

- c. **Crisi miocloniche**, caratterizzate da brevi e ripetute fascicolazioni e, generalmente, sono la risultante di un danno permanente a livello cerebrale. Ne sono affetti soggetti a cui, per esempio, è stato asportato un tumore dal cervello.
- d. **Crisi febbrili**, caratterizzate da convulsioni tonico-cloniche di breve durata che si accompagnano con febbri molto alte. Questo tipo di epilessia è molto diffusa nei bambini di età compresa tra i 3 e 5 anni, nei quali può, tuttavia, scomparire con la crescita.
- e. **Stato di male epilettico**, caratterizzato da attacchi rapidi e ricorrenti (epilessia jacksoniana e tic).

Quando si sviluppa un focus ectopico, un treno d'onda di depolarizzazione può colpire in modi diversi l'area cerebrale. In altre parole, a seconda dell'area colpita, il soggetto manifesterà maggiormente uno dei sintomi che caratterizzano l'epilessia.

È tuttavia bene sottolineare che i focus epilettici si sviluppano principalmente a livello della corteccia prefrontale (corteccia motoria), vale a dire a livello dell'area motoria che controlla i muscoli striati volontari, quasi al confine con il lobo temporale. Ci sono anche casi in cui queste crisi hanno origine in quella porzione di cervello che si trova tra il lobo parietale e il lobo frontale; oppure tra il lobo parietale e il lobo occipitale. Per questa ragione, come si diceva prima, si noteranno nel soggetto l'insorgenza di sintomatologie differenti a seconda di quali punti colpirà la scarica epilettica (figura 3):

1. Se la scarica epilettica colpisce l'area della corteccia motoria si verificheranno delle contrazioni incontrollate della muscolatura.
2. Se la scarica epilettica colpisce l'area del Wernicke saranno compromesse la facoltà di parlare e di organizzare discorsi (infatti, nella fase di aura, in alcuni pazienti si riscontra un discorso disorganizzato).
3. Se la scarica epilettica colpisce l'area sensoriale, ossia il lobo parietale, dove risiede la comprensione, il soggetto avrà allucinazioni visive e uditive.

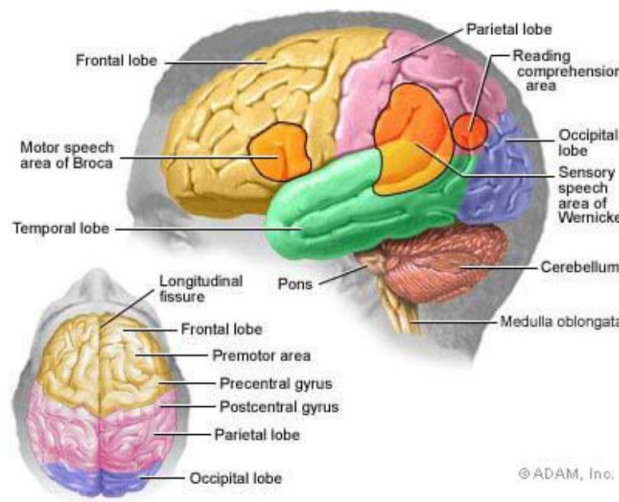


Figura 3 - Epilessia: basi neurologiche

5.3 MODALITÀ D'INTERVENTO

Per intervenire sul meccanismo di trasmissione e di generazione di un focus ectopico si può agire sia a livello del neurone, ossia a livello di trasmissione elettrica, sia a livello della sinapsi, ossia a livello di trasmissione chimica.

Il cervello è costituito da cellule chiamate neuroni (figura 4), i quali interagiscono tra di loro tramite impulsi elettrici. I neuroni sono formati da una porzione principale, detta corpo, da cui partono una serie di prolungamenti: il prolungamento più lungo è detto *assone*, mentre i restanti sono chiamati *dendriti*. Queste diverse zone del neurone possono formare sinapsi tra loro attraverso delle giunzioni (*junction*), che, a seconda dei casi, saranno asso-assoniche, asso-dendritiche o dendro-dendritiche.

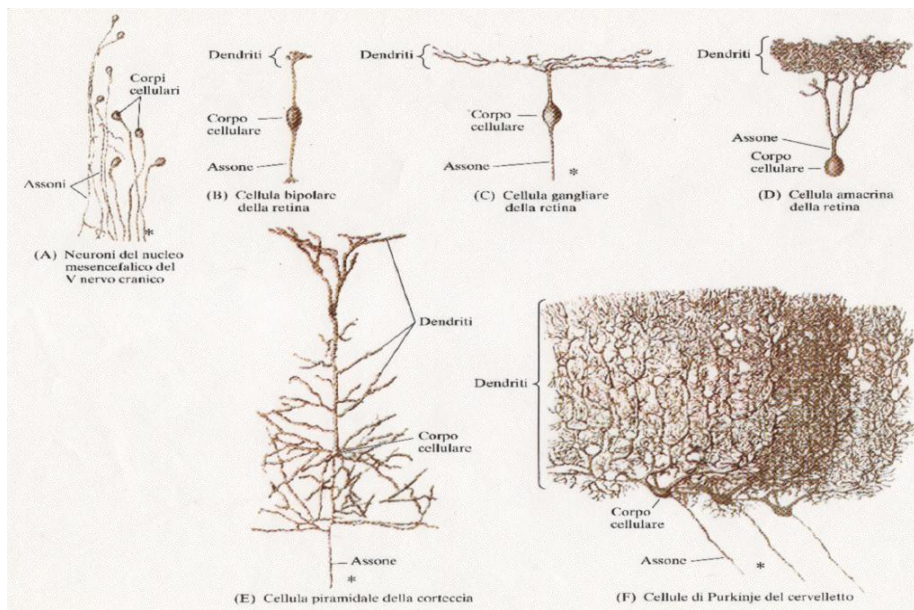


Figura 4 - Epilessia: basi neurologiche

Un'onda di depolarizzazione, cioè una conduzione elettrica, arriva a livello sinaptico e si trasforma in una trasmissione di tipo chimico. L'onda di depolarizzazione produce, infatti, un potenziale d'azione che agisce a livello presinaptico, provocando l'apertura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti, con conseguente ingresso passivo di calcio nel piede presinaptico. In questa fase, il calcio determina, attraverso meccanismi calmodulina dipendenti, la fusione della vescicola preformata contenente il neurotrasmettitore con la membrana neuronale.

Il neurotrasmettitore agisce a livello postsinaptico, generando un nuovo potenziale d'azione (figura 5).

È importante ricordare che quando il neurotrasmettitore è rilasciato nel vallo sinaptico, a seconda della struttura interessata, possono verificarsi due tipi di fenomeni:

1. Il neurotrasmettitore agisce a livello postsinaptico e viene degradato da enzimi che lo metabolizzano nello spazio intersinaptico.
2. Il neurotrasmettitore viene ricaptato a livello della membrana presinaptica.

Dunque, per modulare un focus ectopico si può agire nei seguenti modi:

- A **livello presinaptico** sui canali ionici, impedendo la progressione del potenziale o modulandone l'intensità.
- A **livello presinaptico**, sul *re-uptake* del neurotrasmettitore di cui si vuole modulare l'attività.
- A **livello postsinaptico**, intervenendo con agonisti o antagonisti del recettore specifico.
- A **livello metabolico**, attraverso, per esempio, inibitori enzimatici che, nello spazio intersinaptico, possono in qualche modo modulare il metabolismo del neurotrasmettitore.

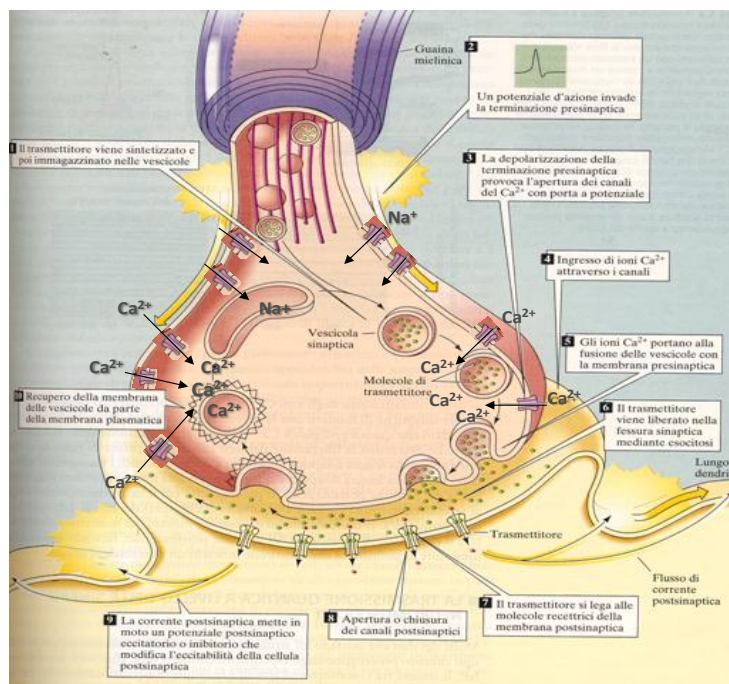
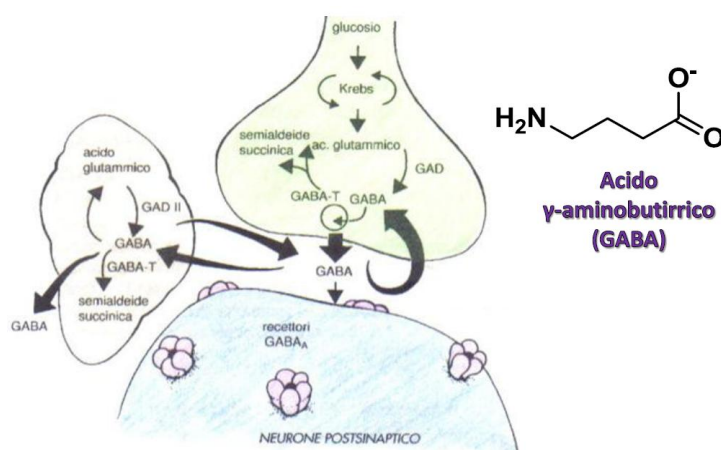


Figura 5 - Epilessia: basi biochimiche

5.4 LE BASI NEUROCHIMICHE DELL'EPILESSIA: LA TRASMISSIONE GABA-ERGICA E LA TRASMISSIONE GLUTAMMATERGICA

Il 35-40% delle sinapsi a livello del SNC sono di tipo gabaergico. Il GABA è l'acido γ -amminobutirrico, un neurotrasmettitore endogeno di tipo inibitorio. Una sinapsi gabaergica rilascia GABA, il quale può agire su due tipi di recettori: il GABA_A o il GABA_B. L'effetto finale di questo neurotrasmettitore è l'inibizione della membrana e, di conseguenza, della cellula postsinaptica. Una sinapsi gabaergica può anche intervenire direttamente sull'organo effettore, in quanto innervando quest'ultimo ne inibisce l'azione o interferisce con la sua omeostasi. Una sinapsi gabaergica può, tuttavia, agire anche a livello presinaptico, sinaptando i neuroni che lavorano sull'organo effettore. In questo caso il GABA interviene sulla membrana presinaptica modulandola in maniera negativa, cioè provocando un'inibizione della fibra eccitatoria che ha come effetto finale, assolutamente indiretto, l'inibizione della membrana postsinaptica (figure 6 e 7).



~35-40% delle sinapsi presenti del SNC sono GABA-ergiche

Figura 6 - Trasmissione GABAergica

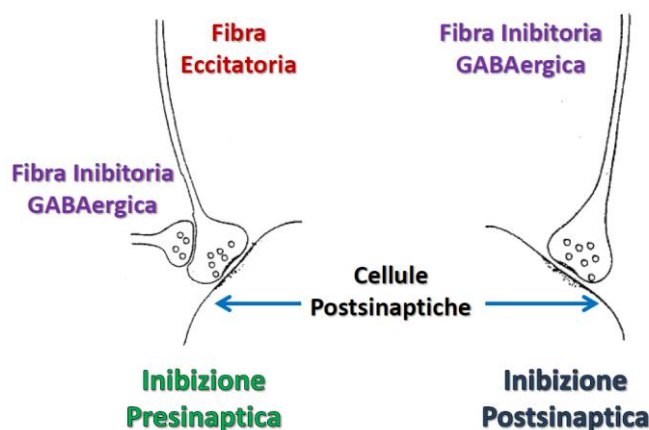


Figura 7 - Trasmissione GABAergica

Come detto, ci sono due tipi di recettori del GABA: $GABA_A$ e $GABA_B$. La differenza sostanziale tra i due consiste nel fatto che il $GABA_A$ è un canale ionico, permeabile agli ioni cloruro, mentre il $GABA_B$ è un recettore metabotropico accoppiato a proteine G (figure 8 e 9). La proteina G sottesa a questo recettore, è una G_i , una proteina inibitoria che attiva una cascata di secondi messaggeri.

Di particolare interesse per i farmaci antiepilettici è il recettore canale $GABA_A$. Infatti, quando vi è una liberazione di GABA, due molecole si legano al recettore e determinano una modificazione conformazionale che porta all'apertura di questo canale. In tal modo, una quantità di cloruro riesce a entrare nel citosol e, iperpolarizzando la membrana, la rende meno eccitabile. Ciò avviene perché il potenziale della membrana si allontana dal potenziale soglia. In conseguenza di ciò, un focus ectopico che è sopraliminare, diventa subliminare e non è più capace di indurre un potenziale d'azione.

Questo recettore possiede cinque subunità (dette omologhe poiché hanno una sequenza simile) che si vanno ad assemblare tra di loro a seconda del sottotipo recettoriale. In questo modo, determinano una diversa selettività, non solo perché i recettori vengono espressi in vari distretti dell'organismo, ma anche perché hanno una differente selettività nei confronti di alcuni tipi di farmaci.

- **GABA_A**: recettore canale permeabile a Cl⁻
- **GABA_B**: recettore metabotropico accoppiato a proteina G_i

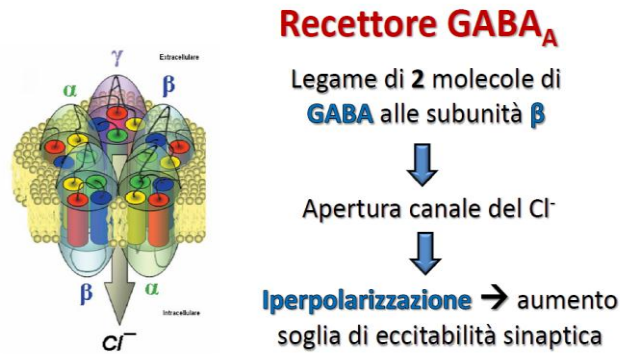


Figura 8 - GABA: recettori

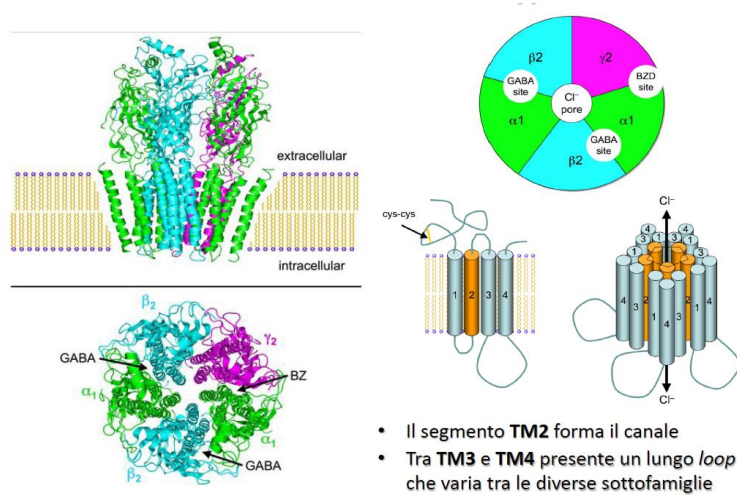
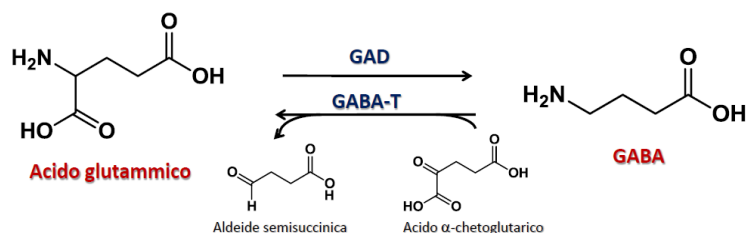


Figura 9 - Recettore GABA_A

Per quanto riguarda la sintesi del GABA, è importante ricordare che esso viene formato a partire dall'acido glutammico a opera di una decarbossilasi (Gad = glutammato decarbossilasi) presente a livello centrale che utilizza come cofattore il piridossalfosfato.

Allo stesso modo, la metabolizzazione del GABA avviene a opera di un altro enzima che è la GABA-transaminasi, ampiamente distribuita a livello centrale, che utilizza anch'essa come cofattore il piridossalfosfato. La GABA-transaminasi trasforma il suo substrato in aldeide semisuccinica. Per cui, volendo incrementare l'azione del GABA, è possibile aumentarne l'emivita, inibendo la GABA-transaminasi. In questo modo, infatti, si determina una maggiore emivita e concentrazione del neurotrasmettitore nel vallo intersinaptico.

Ultima proteina da prendere in considerazione è il GAT, il trasportatore del GABA che viene espresso a livello presinaptico. Il GAT ricapta e rimuove il GABA dallo spazio sinaptico, quindi, utilizzando degli inibitori di questa proteina, si potranno ottenere gli stessi effetti sopracitati (figura 10).



- **GAD (Decarbossilasi dell'acido glutammico):** Presente nel SNC e nella retina; utilizza piridossalfosfato (PLP) come cofattore
- **GABA-T (GABA-transaminasi):** Ampiamente distribuita; usa PLP come cofattore
- **GAT (Trasportatore del GABA):** Rimuove il GABA dallo spazio extracellulare. Noti 4 sottotipi (GAT₁₋₄) che differiscono per:
 - affinità per diversi ligandi
 - distribuzione nelle diverse aree del SNC

Figura 10 - GABA: sintesi e metabolismo

Nella rete di interconnessioni neuronali a livello cerebrale, la componente eccitatoria è principalmente a carico della trasmissione glutammatergica. In condizioni fisiologiche normali, infatti, la trasmissione eccitatoria e quella inibitoria coesistono in equilibrio. L'alterazione di questo equilibrio è alla base del focus epilettico (figura 11).

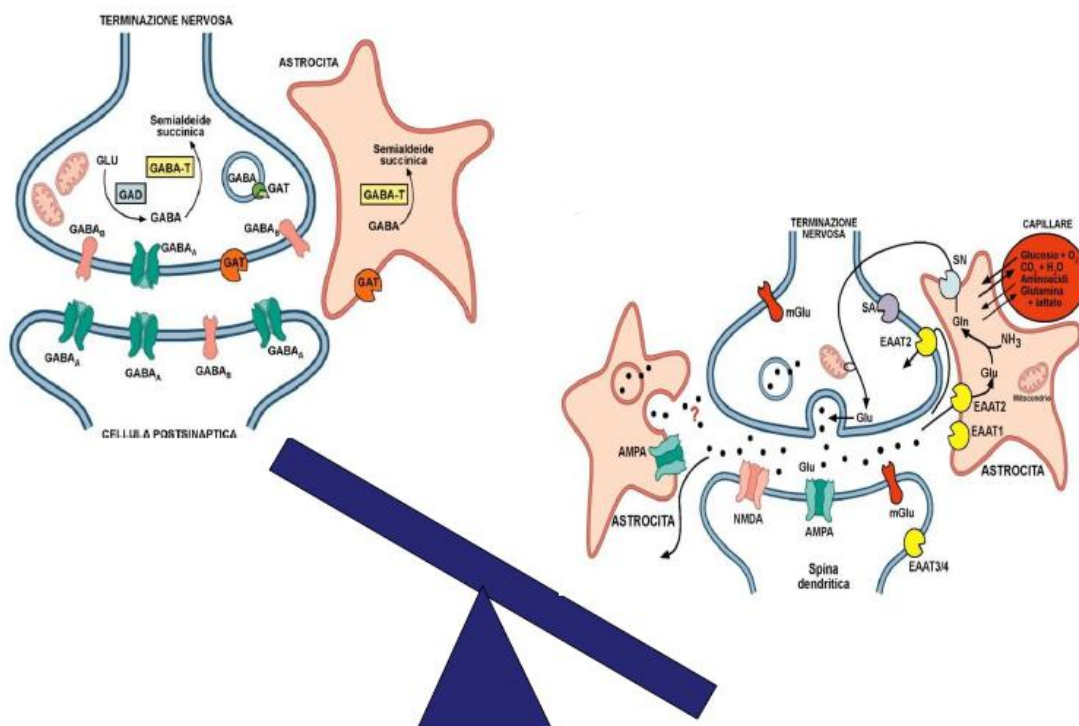


Figura 11 - Alterazione dell'equilibrio GABA-glutammato

5.5 LE CLASSI DI FARMACI ANTIEPILETTICI

Per contrastare il focolaio epilettico, l'approccio terapeutico prevede talvolta l'associazione razionale di farmaci per colpire contemporaneamente più target, assicurando anche una lunga copertura in modo da prevenire l'insorgere improvviso del focus. Questa strategia mira infatti a contenere il tono eccitatorio e/o a potenziare quello inibitorio. Farmaci più recenti, attraverso un multimeccanismo, permettono di evitare le associazioni di più sostanze oppure di agire sulla regolazione del pH dell'ambiente cellulare affinché il potenziale di membrana risulti più stabile (figura 12).

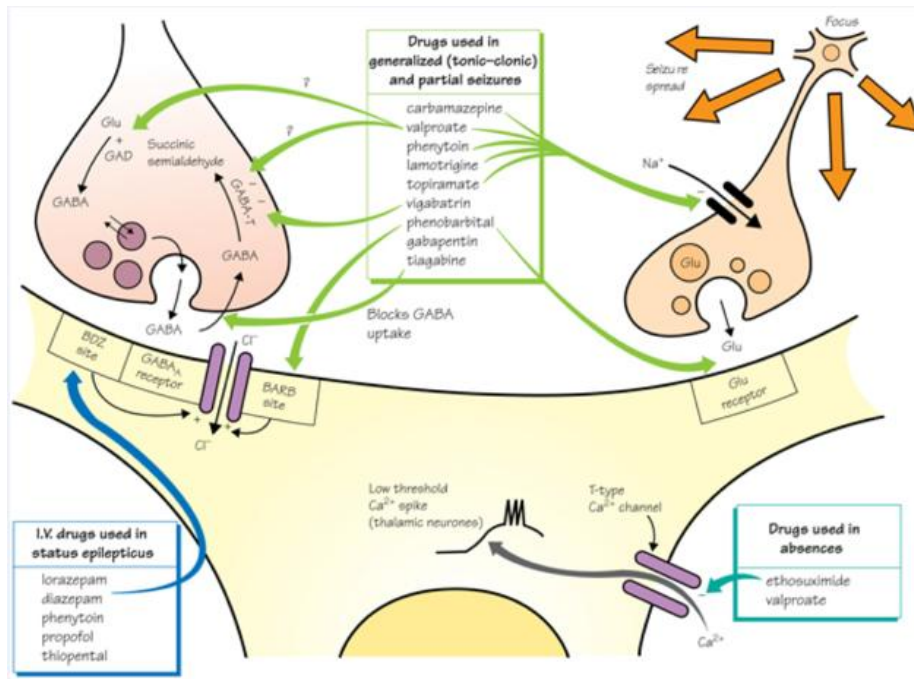


Figura 12 - Principali strategie di intervento terapeutico

Le principali classi di farmaci antiepilettici si distinguono in base ai target molecolari. A questo proposito, tali classi possono essere così suddivise (figura 13):

- 1) farmaci antiepilettici attivi sulla trasmissione GABAergica;
- 2) farmaci attivi sui canali del calcio e canali del sodio VOC;
- 3) farmaci attivi sul sistema glutamatergico;
- 4) nuovi farmaci antiepilettici a meccanismo complesso (multimeccanismo).

Bersaglio molecolare	Farmaci
Trasmissione GABAergica	Barbiturici Benzodiazepine Tiagabina Vigabatrin Acido Valproico Pregabalin
Canali del Ca ²⁺	Ossazolidindioni Succinimidi
Canali del Na ⁺	Idantoine Imminostilbeni Lamotrigina
Trasmissione glutamatergica	Felbamato
Meccanismo complesso	Topiramato Zonisamide Levetiracetam Gabapentin

Figura 13 - Farmaci antiepilettici

È importante sottolineare che i farmaci che agiscono sui canali del calcio e sui canali del sodio (VOC) basano il loro meccanismo d'azione non su un sito specifico, bensì su uno "spazio" nel quale si intercalano interferendo con il regolare ciclo funzionale del canale. In una situazione patologica come l'epilessia, i canali del calcio e i canali del sodio (VOC) sono sottoposti a frequenti scariche di entità maggiori rispetto a quelle fisiologiche. Questi farmaci, del resto, mostrano un'affinità selettiva per uno degli stati funzionali del canale in misura maggiore quando il canale è in forma inattiva. Lo sfruttamento di tale affinità permette la cosiddetta selettività

tissutale, vale a dire la capacità di utilizzare un blocco, definito “uso dipendente”. Tale blocco aumenta in relazione alla frequenza dei potenziali d’azione e alle condizioni di depolarizzazione tipiche di un tessuto malato. Questo meccanismo è presente anche in alcuni farmaci antiaritmici (si veda a questo proposito il capitolo relativo ai farmaci antiaritmici di questo libro).

5.6 FARMACI ANTIEPILETTICI ATTIVI SULLA TRASMISSIONE GABAERGICA

Per la gestione dell’epilessia le principali classi di farmaci attivi sulla trasmissione GABAergica sono i seguenti (figura 13):

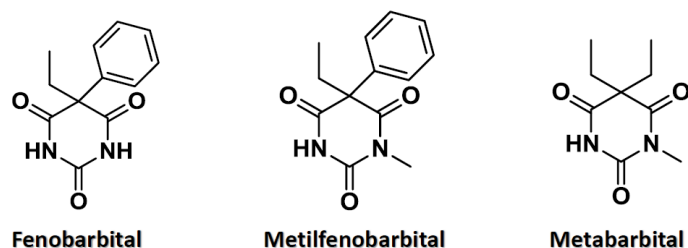
- a. **I barbiturici**
- b. **Le benzodiazepine**
- c. **Gli inibitori della GABA-transaminasi**
- d. **Gli inibitori del trasportatore del GABA (GAT)**

a) I barbiturici

Questi farmaci sono modulatori allosterici positivi del canale del GABA. Tali molecole non sono selettive per i vari sottotipi recettoriali in quanto agiscono anche sul centro del respiro e possono indurre sedazione perenne e morte. Sono, quindi, farmaci che hanno un basso intervallo di maneggevolezza (indice terapeutico).

I barbiturici sono tuttavia utilizzati come antiepilettici perché hanno una grossa valenza terapeutica e danno risultati rilevanti soprattutto nelle forme più gravi di questa patologia, come le crisi generalizzate tonico-cloniche (grande male). È bene sottolineare che i barbiturici sono impiegati come antiepilettici con dosaggi più bassi rispetto a quelli per l’ipnosi (si veda a questo proposito il capitolo dedicato ai farmaci sedativi e ipnotici). Inoltre, si prediligono barbiturici, come il fenobarbital, il metilfenobarbital e il metabarbital, che posseggono un’emivita più lunga poiché permettono una maggiore copertura. In questo modo, infatti, è possibile tenere sotto controllo i focus epilettici senza però indurre nei pazienti il senso di forte sedazione che normalmente i barbiturici provocano.

Gli effetti collaterali prodotti dai barbiturici sono sedazione e sonnolenza (figura 14). I soggetti che utilizzano i barbiturici come antiepilettici devono essere monitorati, perché questi farmaci sono autoinduttori metabolici, ossia aumentano l’espressione del citocromo 3A4 (CYP3A4), e determinano il fenomeno della tolleranza (aumento del dosaggio per avere lo stesso effetto terapeutico). Inoltre, le molecole di barbiturico, essendo molto lipofile, in quanto devono superare la BEE, hanno un tropismo per i tessuti grassi nei quali tendono a depositarsi. Ciò significa che se un paziente in terapia con barbiturici dimagrisce, il barbiturico depositato nei tessuti adiposi si sommerà con quello somministrato, rischiando di raggiungere la dose tossica.



- **Gli effetti anticonvulsivanti si manifestano ad un dosaggio inferiore a quello richiesto per l'effetto sedativo-ipnotico**
- Utilizzati per il *grande male* e nello *stato di male epilettico* (soprattutto dei neonati)
- Effetti collaterali: sedazione, sonnolenza
- Farmacocinetica: induzione CYP3A4 e UDP-glucuroniltransferasi

Figura 14 - Barbiturici

I sostituenti presenti sul **Fenobarbital** permettono di realizzare un grado di lipofilia capace di superare la BEE e, allo stesso tempo, mediante il fenile che aumenta il legame con le proteine plasmatiche, di ottenere tempi di emivita tra le 40-50 ore.

Il **Metilfenobarbital**, convertito a Fenobarbital nel fegato per demetilazione, è un precursore inattivo del Fenobarbital. Ha un'emivita di circa 50-60 ore ed è indicato nel trattamento profilattico del grande male e del piccolo male. Il Metilfenobarbital è usato soprattutto come sostitutivo del Fenobarbital nei pazienti in cui si riscontra un'eccessiva sedazione da parte di quest'ultimo, oppure quando il Fenobarbital induce ipereccitabilità, irritabilità o altri disturbi dell'umore nei bambini.

Il **Metilfenobarbital**, come il Fenobarbital, è somministrato in associazione a fenitoina o ad altri anticonvulsivanti

b) Le benzodiazepine

Nell'approfondire questa classe di farmaci è doveroso ricordare che non tutte le benzodiazepine vengono utilizzate per la cura dell'epilessia. In particolare, tra le varie tipologie di benzodiazepine si prendono in considerazione quelle più potenti e con maggiore durata d'azione; nello specifico, sono privilegiate le benzodiazepine che presentano in posizione 7 un gruppo fortemente elettron-attrattore, come il Clorazepam, il Diazepam o il Nitrazepam.

Per questa ragione il Diazepam, inoltre, avendo anche un metile in posizione 1 sull'azoto, è una molecola d'elezione per il trattamento di questa patologia, in quanto il metile, dovendo subire un processo di metabolizzazione, aumenta la durata di azione del farmaco (figura 15). Inoltre, essendo tutti i metaboliti del Diazepam attivi, si ha una sedazione più lunga, ossia il paziente ottiene una copertura dai focus epilettogeni anche per 24 ore.

Questa copertura è necessaria in quanto non è possibile prevedere quando si genera un focus epilettogeno ed è quindi importante che il soggetto sia protetto farmacologicamente per l'intera giornata.

PER SAPERNE DI PIÙ

La differenza tra barbiturici e benzodiazepine è la seguente: i barbiturici determinano un'apertura del canale del cloro GABA_A anche in assenza del GABA, mentre le benzodiazepine, modulano in maniera positiva l'affinità del GABA per il proprio sito d'azione. Di conseguenza la differenza sostanziale tra barbiturici e benzodiazepine consiste nel fatto che queste ultime sono capaci di agire solo se nella membrana presinaptica è stato secreto GABA.

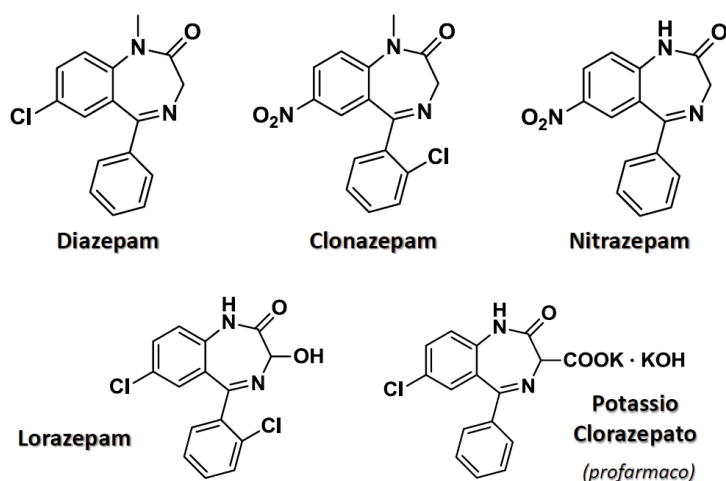
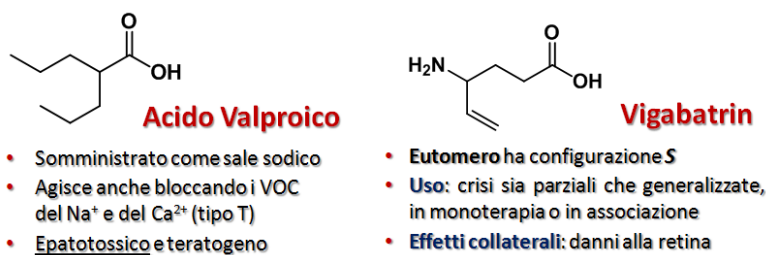


Figura 15 - Benzodiazepine

c) Gli inibitori della GABA-transaminasi

Il primo inibitore della GABA-transaminasi è stato l'**Acido valproico** (figura 16). Questo acido si comporta come il GABA, ma non avendo funzione amminica non è riconosciuto dall'enzima e occupa quindi il sito di interazione della GABA-transaminasi, senza subire catalisi. Questa sostanza è somministrata come valproato, ossia come sale sodico, e agisce bloccando anche i canali del calcio voltaggio-dipendenti e quelli del sodio. Tuttavia, è bene ricordare che è epatotossico e, essendo teratogeno, non può essere somministrato nelle donne in gravidanza.

Un inibitore irreversibile della GABA-transaminasi è il Vigabatrin che forma un legame covalente con la controparte enzimatica. Questa molecola si lega attraverso un legame imminico al cofattore enzimatico Piridossal-5'-fosfato e, successivamente, alla lisina 329 attraverso la funzione vinilica. Da un punto di vista meccanicistico, il Vigabatrin, riconosciuto dall'enzima mediante il carbossilato, si posiziona in modo da innescare la formazione di un primo intermedio, responsabile della catalisi covalente elettrofila. A differenza di altri substrati, il legame tra il Vigabatrin e il cofattore genera due nuovi centri elettrofili (figura 16, B). Il corretto posizionamento del Vigabatrin nel sito di interazione genera un nuovo legame covalente attraverso una reazione di Micheal tra l'azoto della lisina 329 e il carbonio vinilico terminale dell'inibitore.



Meccanismo di inibizione irreversibile della GABA-T da parte del Vigabatrin

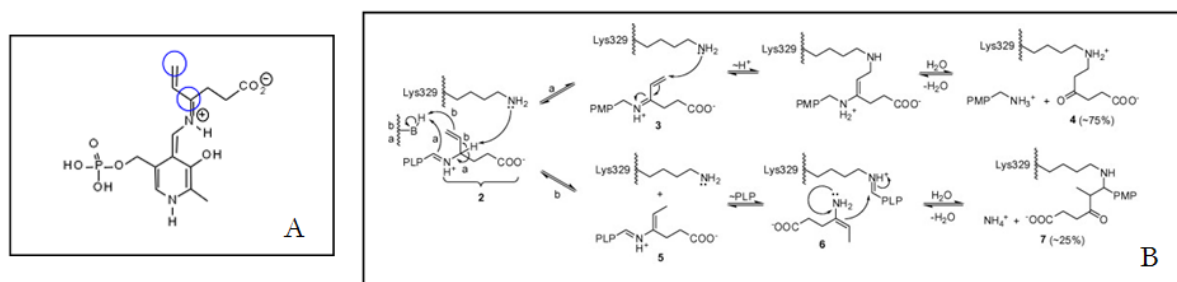
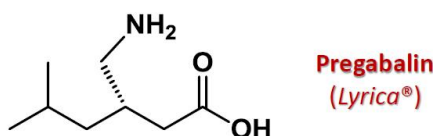


Figura 16 - Inibitori della GABA-T

Il Piridossal-5'-fosfato (figura 16, A) è composto da un anello piridinico (Pyr) con quattro sostituenti: un gruppo aldeidico, un metile, un idrossimetile fosfato e un ossidril. Il gruppo aldeidico è legato al gruppo amminico della lisina 329 trovandosi come immina (base di Schiff) legante il substrato. L'inibizione della GABA-trasaminasi da parte del Vigabatrin prevede due vie contraddistinte dalla rimozione dell'idrogeno in posizione γ e dalla tautomerizzazione. Mentre la prima via segue un meccanismo di addizione di Michael (figura 16, B, n. 3); la seconda determina, invece, la formazione dall'enammina (figura 16, B, n. 6), la quale effettua addizione nucleofila alla Lys329-PLP conducendo all'intermedio 7.

Un inibitore reversibile della GABA-transaminasi è il Pregabalin (figura 17) un farmaco di ultima generazione che, avendo un isobutile in β rispetto al carbonio carbossilico, ha un comportamento molto particolare: è riconosciuto dall'enzima, ma non subisce transaminazione a causa dell'ingombro sterico prodotto dall'isobutile che induce un mancato accomodamento dell'azoto.

Il Pregabalin è un inibitore potente che agisce non solo a livello della GABA-transaminasi, ma anche a livello dei canali del calcio, a livello spinale e a livello cerebrale. Aspetti, questi ultimi, molto importanti, perché il Pregabalin è al tempo stesso un buon antiepilettico, ma anche un ottimo farmaco per prevenire o curare il dolore neuropatico.

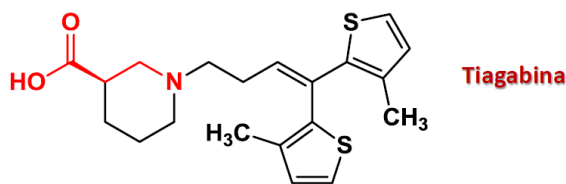


- Approvato come anticonvulsivante dalla FDA nel 2005
- Inibitore competitivo estremamente potente della GABA-T
- Esercita azione analgesica centrale attraverso il blocco dei canali del Ca^{2+} localizzati nel midollo spinale e cervello
- Il blocco dei canali del Ca^{2+} riduce il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori quali glutammato, Sostanza P, noradrenalina

Figura 17 - Inibitori della GABA-T

d) Gli inibitori del trasportatore del GABA (GAT)

L'ultima classe di farmaci attivi sul sistema gabaergico, adoperati per la gestione dell'epilessia è quella che sfrutta l'inibizione della ricaptazione del neurotrasmettitore. Il solo farmaco di riferimento è la **Tiagabina** (figura 18) che è un inibitore del *re-uptake* del GABA. In questo caso, il GABA, essendo presente in maggiore concentrazione nello spazio intersinaptico, agirà in modo più incisivo rispetto al suo effetto fisiologico. La Tiagabina è, infatti, riconosciuta dai ricaptatori poiché mantiene le distanze farmacoforiche del GABA. È importante sottolineare che l'azoto, se nel GABA è in posizione γ rispetto alla funzione carbossilica, nella Tiagabina è, invece, in un ciclo. L'azoto nella Tiagabina è del resto terziario e, essendo ancora più basico per l'effetto elettron-donatore dei gruppi alchilici, risulta più facilmente protonabile. La Tiagabina ha inoltre uno sviluppo strutturale maggiore e più rigido a causa del doppio legame dei due tiofeni al carbonio sp_2 . Il trasportatore del GABA riconosce la carica positiva sull'azoto e quindi lega la molecola. Quando, però, la proteina si ripiega su se stessa per internalizzare la Tiagabina, essa resta bloccata e non potrà, per tale ragione, legare il neurotrasmettitore fisiologico.



- Inibitore di GAT-1 (isoforma più diffusa di GAT nel SNC)
- Aumenta la concentrazione del GABA nel vallo sinaptico
- La porzione piperidinil-3-carbossilica (simile al GABA) viene riconosciuta dal trasportatore come proprio substrato
- La presenza dei due anelli tiofenici aumenta la lipofilia della molecola, aumentandone l'emivita
- Penetra nel SNC sfruttando i *carriers* degli amminoacidi

Figura 18 - Inibitori del GAT (GABA uptake inhibitors)

5.7 I FARMACI ANTIEPILETTICI ATTIVI SUI CANALI DEL SODIO E DEL CALCIO

Per la gestione dell'epilessia le principali classi di farmaci che bloccano i canali ionici, coinvolti nella genesi del potenziale d'azione, sono i seguenti:

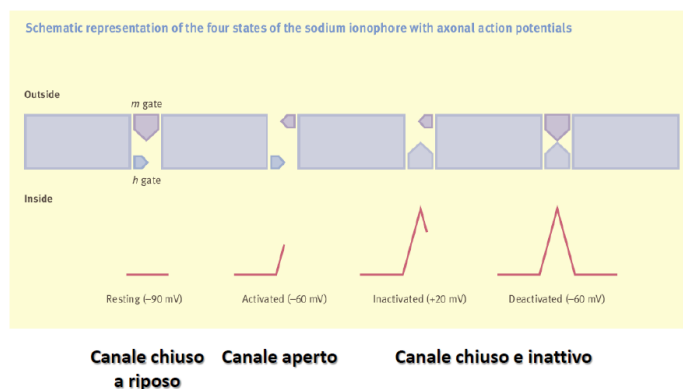
- Farmaci bloccanti dei canali del sodio**
- Farmaci bloccanti dei canali del calcio**

Queste classi di farmaci hanno come obiettivo principale il blocco della genesi del potenziale d'azione con la conseguente riduzione dell'effetto eccitatorio.

a) Farmaci bloccanti dei canali del sodio

Tutti i modulatori a livello centrale dei canali del sodio utilizzati come antiepilettici, agiscono stabilizzando lo stato chiuso inattivato del canale, in modo da aumentare il periodo refrattario della membrana. In altre parole, questa classe di farmaci, bloccando i canali del sodio, è capace di circoscrivere la scarica di un potenziale epilettogeno all'interno di un periodo refrattario e ridurre la frequenza con la quale i neuroni possono trasmetterla.

I canali del sodio hanno varie forme e varie conformazioni, indipendentemente dal voltaggio della membrana cellulare. La fase di riposo della membrana è a -80 mV in cui il canale si trova nello stato "chiuso-apribile". Quando la membrana è attraversata dalla corrente di depolarizzazione, il canale si apre, fa entrare il sodio e poi si richiude diventando inattivo; dopodiché passa allo stato "chiuso-inattivato" che caratterizza il periodo refrattario (figura 19).



- Agiscono stabilizzando lo stato chiuso e inattivato del recettore (**inibizione fasica o blocco uso-dipendente**)
- Riducono la frequenza con cui i neuroni possono trasmettere un PA

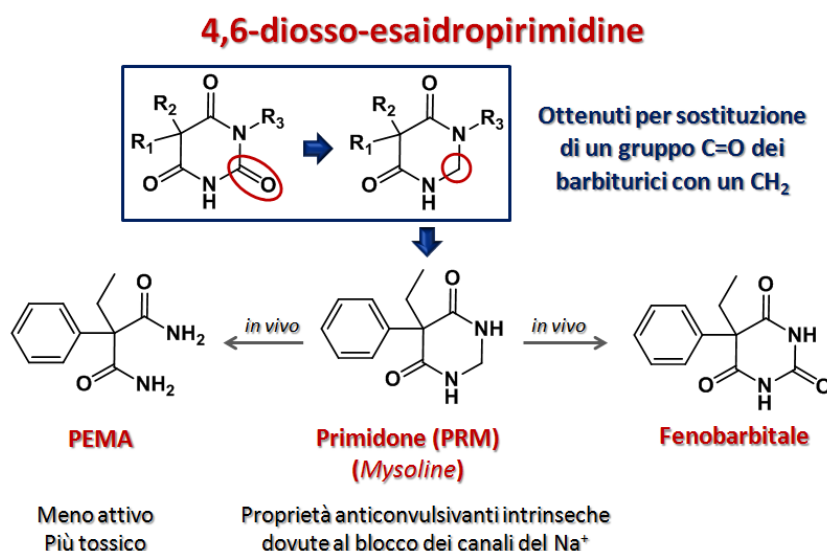
Figura 19 - Anticonvulsivanti

Tra i farmaci bloccanti i canali del sodio si segnalano le **4,6-diossoesaipirimidine**, molecole sintetizzate a partire dai barbiturici modificati strutturalmente sostituendo un carbonio carbonilico con un metilene al fine di ridurre gli effetti collaterali.

A questo proposito, un buon antiepilettico è il **Primidone**, un profarmaco metabolizzato dai citocromi P450; i quali, dopo aver ossidato il metilene, attivano il Primidone a fenobarbitale. Questa molecola è di per sé un bloccante dei canali del sodio poiché stabilizza la forma “chiusa-inattivata”.

Un altro farmaco derivante dalla metabolizzazione del Primidone, è il **Pema** che è più tossico e meno attivo (figura 20).

In passato la molecola del **pema**, nel tentativo di modulare la struttura dei barbiturici (quando questi erano gli unici antiepilettici a disposizione), ha fornito le basi per lo studio dei primi antiepilettici ad azione a livello centrale.

Figura 20 - Bloccanti dei canali del Na⁺

Tra le modifiche strutturali fatte sul barbiturico, una delle più importanti è stata quella di eliminare un carbonio carbonilico e passare così da un ciclo a sei, tipico del Primidone, a un ciclo a 5. Questa classe di farmaci va sotto il nome di **idantoine** (figura 21). Capostipite di questa classe è la **Fenitoina**. Variando lo stato di lipofilia, o meglio lo stato di protonazione della Fenitoina, si ottiene un sale sodico.

La Fenitoina sodica è un farmaco che però non agisce al livello centrale, ma soltanto al livello sistemico, in quanto non supera la BEE. Altre idantoine adoperate sono gli analoghi della fenitoina: la **Mefenitoina** e l'**Etotoina**. Queste due idantoine sono utilizzate nelle crisi parziali, tonico cloniche, status epilettico e hanno come effetti collaterali nistagmo, atassia, sedazione e alcune reazioni idiosincratice come la dermatite e la trombocitopenia.

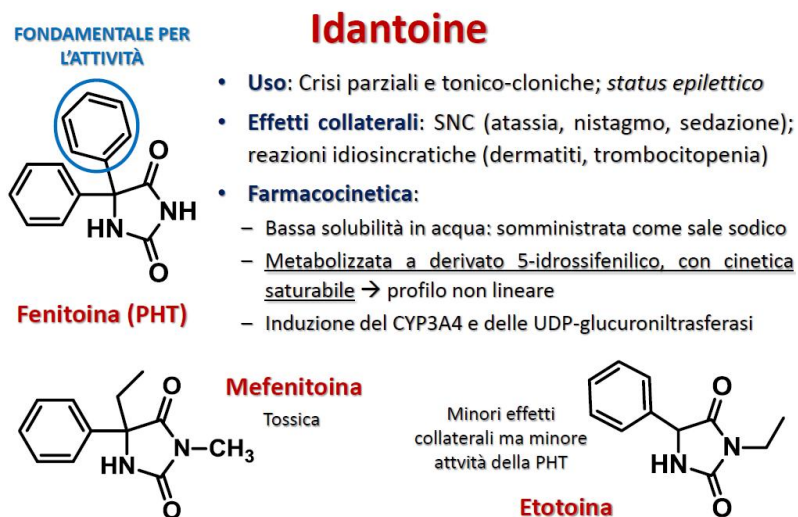
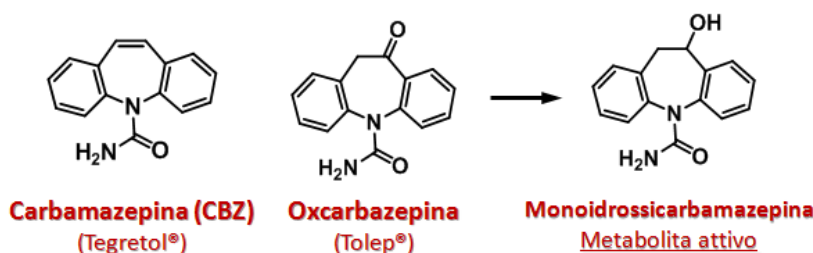


Figura 21 - Bloccanti dei canali del Na⁺

Gli **imminostilbeni** sono farmaci antiepilettici bloccanti dei canali del sodio che però non derivano da modifiche strutturali dei barbiturici (figura 22). Tra queste si segnala la **Oxycarbamazepina**, un profarmaco metabolizzato e attivato a monoidrossicarbamazepina, e la **Carbamazepina**. La Carbamazepina, avendo come target i canali del sodio al livello centrale, è molto utilizzata per il dolore neuropatico, e in particolare per la nevralgia del trigemino. Inoltre, è adoperata anche nelle crisi parziali generalizzate tonico cloniche. Questo farmaco è spesso somministrato per alleviare il dolore neuropatico e ha come effetti collaterali: emicrania, problemi di coordinazione motorie, stanchezza e disturbi gastrointestinali. Infine, essendo un potente induttore del CYP3A4, la Carbamazepina può dare delle interazioni farmacocinetiche con altri farmaci come anticoncezionali orali, Warfarin, Mefenitoina, Macrolidi e l'Acido valproico.

L'ultimo farmaco bloccante dei canali del sodio è la **Lamotrigina** (figura 23), un farmaco utilizzato nelle crisi parziali e generalizzate tonico cloniche, nelle assenze e nella sindrome di Lennox Gastaut (epilessia infantile), in cui è frequente la refrattarietà dei pazienti ad altri farmaci. Può dare effetti collaterali quali necrosi dell'epidermide, vertigini, mal di testa e sonnolenza.

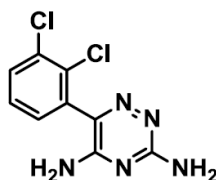
Imminostilbeni



CARBAMAZEPINA

- **Uso:** Crisi parziali e generalizzate tonico-cloniche (ampiamente utilizzata)
- **Effetti collaterali (rari):** emicranie, problemi di coordinazione motoria, stanchezza, disturbi gastro-intestinali, reazioni idiosincratice
- **Interazioni farmacocinetiche:** potente induttore e substrato del CYP3A4 → interazioni con anticoncezionali orali, fenitoina, macrolidi, acido valproico

Figura 22 - Bloccanti dei canali del Na^+



Lamotrigina (Lamictal®)

- **Uso:** crisi parziali e generalizzate tonico-cloniche, assenze, epilessia associate alla sindrome di Lennox-Gastaut
- **Effetti collaterali:** necrosi tossica epidermica (grave), vertigini, mal di testa, atassia, sonnolenza
- **Farmacocinetica:**
 - emivita e concentrazione plasmatica variabili
 - interazioni: l'acido valproico ne aumenta l'emivita

Figura 23 - Bloccanti dei canali del Na^+

b) Farmaci bloccanti dei canali del calcio

Modificando la struttura delle idantoine sono stati sintetizzati altri farmaci antiepilettici che hanno, però, un meccanismo d'azione differente rispetto a quelli trattati finora, poiché bloccano i canali del calcio voltaggio-dipendenti. Questi canali possono essere classificati nelle seguenti quattro categorie (figura 24):

1. **Canali di tipo L.** Questi canali si aprono a un valore di potenziale pari a -10 mV. Presenti maggiormente a livello muscolo scheletrico, muscolo cardiaco e vascolare e sulle pareti dei vasi di resistenza (arterie). L'ingresso di calcio in queste strutture determina la contrazione muscolare.
2. **Canali di tipo T.** Questi canali si aprono a un valore di potenziale pari a -70 mV e la loro attivazione avviene più facilmente rispetto a quelli di tipo L. Infatti, i canali di tipo T sono localizzati sul tessuto pacemaker, dove viene generato il battito cardiaco, che avviene in modo più rapido rispetto a una contrazione muscolare.

3. **Canali di tipo P.** Questi canali si aprono a un valore di potenziale pari a -50 mV e sono localizzati nelle cellule del Purkinje e nel cervelletto. Attualmente, i canali di tipo P sono molto studiati dai ricercatori, al fine di trovare farmaci capaci di legarli poiché, se individuati, potrebbero risultare molto efficaci nella cura delle malattie neurodegenerative.
4. **Canali di tipo N.** Questi canali si aprono a un valore di potenziale pari a -10 mV e sono capaci di rilasciare a livello centrale neurotrasmettitori in sinaptosomi cerebrali.

TIPO DI CANALE		LOCALIZZAZIONE	FUNZIONE
Tipo L	-10mV	Muscolo scheletrico, cardiaco e vascolare	Contrazione
Tipo T	-70mV	Tessuto pace maker	Ingresso di Ca^{2+} con potenziali di membrana negativi
Tipo N	-10mV	Neuroni	Rilascio di trasmettitori in sinaptosomi cerebrali
Tipo P	-50mV	Cellule del Purkinje del cervelletto	?

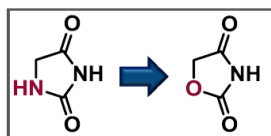
Figura 24 - Canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti

Questa classe di farmaci, che ha come target i canali del calcio di tipo N, si suddivide in Ossazolidindioni e Succinimidi.

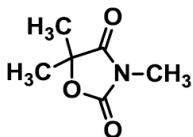
Gli **Ossazolidindioni** (figura 25) sono ottenuti da una struttura idantoïnica in cui si è effettuata una sostituzione isosterica del gruppo imminico (-NH) delle idantoïne con un atomo di ossigeno. Tra queste ritroviamo il **Trimetadione** (che ha tre metili sulla struttura Ossazolidindionica), il **Dimetadione** (che ha due metili), il **Parametadione** (che ha due metili e un etile). Il loro uso è ristretto essenzialmente al trattamento delle assenze refrattarie e inducono come effetti collaterali nefrotossicità, anemia aplastica, reazioni idiosincratice gravi e sindrome fetale da Trimetadione (una particolare patologia che insorge quando è il farmaco somministrato a donne in gravidanza). È importante sottolineare che gli effetti collaterali degli Ossazolidindioni sono intrinseci alla struttura chimica, e, per tale ragione, sono stati sostituiti dalle Succinimidi.

Le **Succinimidi** (figura 26) si ottengono sostituendo l'atomo di azoto con un atomo di carbonio. Questa sostituzione non determina un cambio di meccanismo d'azione: sono, infatti, anch'essi bloccanti dei canali del calcio, ma sono più maneggevoli rispetto agli Ossazolidindioni. Tra le Succinimidi più note spiccano la **Fensuccimmide** (che presenta un fenile), la **Metsuccimmide** (che presenta un fenile e un metile) e l'**Etosuccimmide** (che presenta un etile e un metile). Questi sono farmaci di prima scelta nel trattamento delle assenze, mentre non sono efficaci nelle crisi tonico cloniche e nelle crisi parziali.

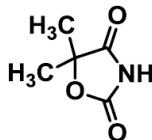
Ossazolidindioni



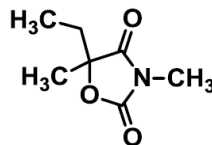
Ottenuti per sostituzione isosterica del gruppo NH delle idantoine con un O



Trimetadione



Dimetadione

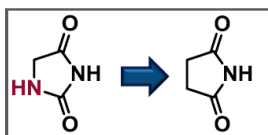


Parametadione

- **Uso:** Efficaci nelle assenze refrattarie ad altri anticonvulsivanti
- **Effetti collaterali:** anemia aplastica, nefrosi, reazioni idiosincratice gravi, sindrome fetale da trimetadione

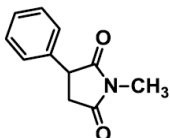
Figura 25 - Bloccanti dei canali del Ca^{2+}

Succinimidi

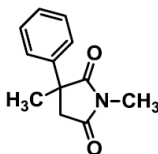


Ottenute per sostituzione isosterica del gruppo NH delle idantoine con un CH_2

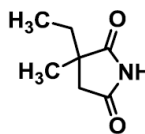
Obiettivo: ridurre effetti tossici ossazolidindioni



**Fensuccimide
(Tridione®)**



Metsuccimide



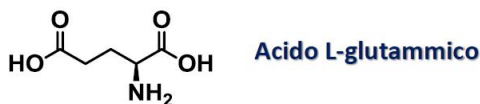
Etosuccimide

Uso: Farmaci di prima scelta nel trattamento delle assenze (non sono però efficaci nelle crisi tonico cloniche e nelle crisi parziali complesse)

Figura 26 - Bloccanti dei canali del Ca^{2+}

5.8 I FARMACI ATTIVI SUL SISTEMA GLUTAMMAERGICO

I farmaci che agiscono sul sistema glutamnergico riducono lo stato di eccitazione delle fibre eccitatorie. Il neurotrasmettitore di queste fibre a livello centrale è il glutammato che interviene sia nella trasmissione sinaptica, sia nella plasticità sinaptica, ed è, quindi, capace di modulare le funzioni cognitive, quali apprendimento e memoria. Il glutammato è molto coinvolto nei casi di eccitotossicità (vale a dire un danno neurologico associato a patologie gravi, quali ictus ed epilessia) ed è attualmente molto studiato per la progettazione di farmaci che curano l'Alzheimer e le malattie neurodegenerative (come per esempio la SLA) (figura 27).



Principale neurotrasmettitore eccitatorio del SNC

Ruolo fisiologico:

- Trasmissione sinaptica
- Plasticità sinaptica (funzioni cognitive, apprendimento e memoria)

Ruolo patologico:

- Eccitotossicità: danno neurologico associato a patologie quali ictus, epilessia, morbo di Alzheimer, sclerosi laterale amiotrofica

Figura 27 - Farmaci attivi sul sistema glutamatergico

Il glutammato (figure 28, 29 e 30) agisce su diversi tipi di recettori. Si ricordano a questo proposito i recettori NMDA, che non vengono attivati solo dal glutammato, ma anche dall'*N*-metil-*D*-aspartato; i recettori kainato, attivati anche dall'acido kainico, e i recettori AMPA, che vengono attivati dall'acido α -ammino-3-idrossi-5-metil-4-isoazolinpropionico (AMPA). Queste tre classi recettoriali vengono suddivise in vari sottotipi. Di particolare interesse, da un punto di vista farmacologico, sono i recettori NMDA e, in particolare, le subunità NR1 e NR2B.

I recettori NMDA hanno una porzione intracellulare più piccola e una porzione extracellulare molto ingombrante sulla quale sono presenti due lobi di natura proteica che, quando sono legati dal glutammato, si chiudono. Questa chiusura determina una transizione conformazionale che porta all'apertura del canale e del conseguente ingresso di sodio e calcio all'interno della cellula mediando l'effetto eccitatorio. Risulta, dunque, importante, per limitare tali effetti, l'utilizzo degli antagonisti del glutammato.

Il primo di questi antagonisti è il **Felbamato** (figura 31) che agisce legandosi alla subunità NR2B, stabilizzando lo stato chiuso del canale, in modo da impedire l'ingresso di sodio e calcio. Il Felbamato è utilizzato nelle convulsioni refrattarie gravi, nelle crisi parziali con componenti miocloniche, ma sviluppa, come effetti collaterali, anemia aplastica ed epatotossicità.

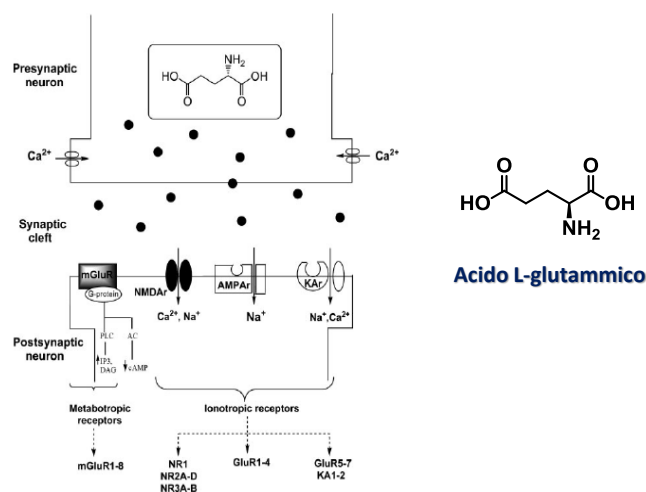


Figura 28 - Recettori del glutammato (GluR)

- Strutture multimeriche costituite da 4 o 5 subunità
- Suddivisi in tre classi principali: **NMDA, AMPA, Kainato**
- Per ogni classe esistono varie isoforme dovute a *splicing alternativo* o processi di *editing dell'RNA*

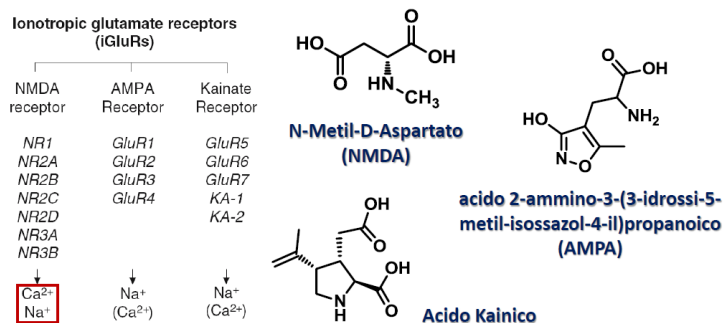
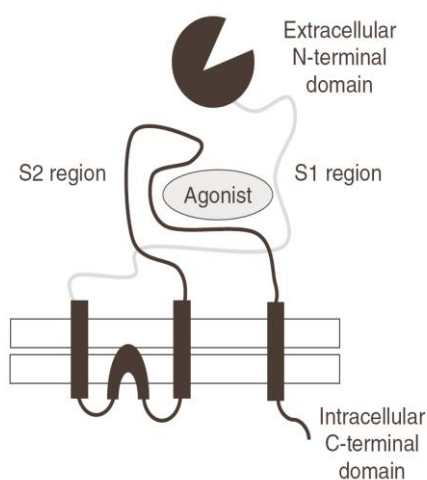


Figura 29 - Recettori del glutammato (GluR)



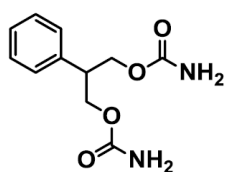
STRUTTURA COMUNE

- **4 porzioni idrofobiche:** tre eliche transmembrana + un recurrent loop;
- **Dominio di legame (LBD):** situato in una tasca tra l'N-terminale (S1) ed il loop extracellulare tra TM3 e TM4;
- **LBD:** forma chiusa e forma aperta.

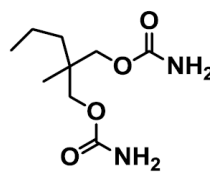
I 2 domini S1 e S2 costituiscono 2 porzioni globulari che si chiudono attorno al ligando con un meccanismo chiamato *Trappola di Venere*.

La chiusura determina sia l'apertura del canale che la rapida desensibilizzazione del recettore.

Figura 30 - Recettori ionotropici del glutammato (iGluR)



Felbamato (FBM)



Meprobamato

FELBAMATO

- Agisce modulando l'attività dei recettori NR2B, legandosi allo stato desensibilizzato del canale
- Strutturalmente simile al **meprobamato** (ansiolitico ad azione GABAergica)
- **Usi terapeutici:** Convulsioni refrattarie gravi, crisi parziali con componenti miocloniche
- **Effetti collaterali:** grave anemia aplastica ed epatotossicità

Figura 31 - Antagonisti recettori NMDA

5.9 NUOVI FARMACI ANTIEPILETTICI A MECCANISMO COMPLESSO (MULTI MECCANISMO)

La classe di farmaci nota come *nuovi antiepilettici* agisce su diversi target molecolari.

Negli ultimi anni, diversi studi hanno sottolineato l'importanza dell'anidrasi carbonica nella gestione delle epilessie. È stato infatti dimostrato che in alcuni casi c'è una diretta correlazione tra il pH cellulare a livello centrale e lo sviluppo di focus epilettogeni (figura 32). L'anidrasi carbonica presenta nel sito catalitico un atomo di zinco mantenuto in sede da tre residui amminioacidici di istidina. Il meccanismo di azione dell'enzima si esplica mediante una reazione acido-base, dove quest'ultima è rappresentata fisiologicamente dall'acqua, in quanto l'enzima ha il compito di idratare una molecola di anidride carbonica, formando l'acido carbonico, che, a sua volta, essendo un acido debole, si dissocia in bicarbonato e idrogenioni con conseguente riduzione del pH.

INIBITORI DELLA ANIDRASI CARBONICA

- Rapidi cambiamenti della composizione ionica nel sistema nervoso (SN), tra cui variazioni del pH, possono innescare *foci epilettici*
- La regolazione del pH nel SN dipende principalmente dal tampone $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$, il cui equilibrio è assicurato dall'enzima anidrasi carbonica (AC)
- Alcuni inibitori della AC vengono utilizzati nel trattamento dell'epilessia

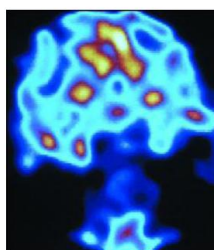
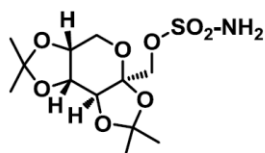


Figura 32 - Nuovi antiepilettici

Tuttavia, è importante ricordare che è indispensabile, per i farmaci che agiscono inibendo l'anidrasi carbonica, possedere la funzione solfonammidica, la quale si comporta da base più forte rispetto alla CO_2 e, legando l'enzima, lo blocca.

I principali farmaci inibitori dell'anidrasi carbonica sono i seguenti (figura 33 e 34):

1. Il **Topiramato**. Questo farmaco ha una struttura abbastanza idrofila poiché possiede molti atomi di ossigeno e, avendo in sé la funzione solfonammidica, agisce da inibitore enzimatico. Il Topiramato si definisce un farmaco *sporo*, nel senso che ha diversi target, in quanto blocca a livello centrale i canali del sodio, potenzia l'azione gabaergica, blocca i canali del calcio e inibisce l'NMDA del glutammato. Viene utilizzato nelle emicranie e come stabilizzante dell'umore nei disordini bipolari.
2. La **Zonisamide**. La Zonisamide non è strutturalmente correlata al Topiramato ma, avendo la funzione solfonammidica, è anch'essa un inibitore dell'anidrasi carbonica. Viene utilizzata come anticonvulsivante di seconda scelta e nella terapia aggiuntiva delle crisi parziali.



Topiramato (TPM) Topamax®
1980 (Johnson Pharmaceuticals)

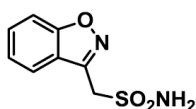
Meccanismo:

- Blocco dei canali del Na⁺ voltaggio dipendenti
- Potenzimento GABAergico
- Blocco dei canali del Ca⁺⁺ voltaggio dipendenti di tipo L
- Inibizione dei recettori NMDA del glutammato
- **Inibizione Enzima Anidrasi Carbonica**

Uso: Emicranie; disordini bipolari

Epilepsia, **2004**, 45, 1478–1487.

Figura 33 - Nuovi antiepilettici



Scoperta nel **1972** (Dainippon Sumitomo Seiyaku)
Commercializzata negli USA nel **2000**

Zonisamide (Zonigran®)

Meccanismo:

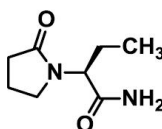
- Blocco dei canali del Na⁺ voltaggio dipendenti
- Blocco dei canali del Ca⁺⁺ voltaggio dipendenti di tipo T
- Potenzimento GABAergico (diretto ed indiretto)
- **Inibizione Enzima Anidrasi Carbonica**

Uso:

- Anticonvulsivante di seconda scelta nei pazienti adulti
- Terapia aggiuntiva nelle crisi parziali refrattarie con o senza generalizzazione secondaria

Figura 34 - Nuovi antiepilettici

Altri farmaci di particolare interesse sono il Levetiracetam, la Lacosamide e la Gabapentin. Il **Levetiracetam** (figura 35) si lega a una proteina particolare, chiamata SV2A, che regola la fusione delle vescicole presinaptiche. Esso blocca anche i canali del calcio voltaggio-dipendenti, aumenta il tono gabaergico e viene utilizzato in monoterapia o in associazione con altri farmaci antiepilettici nelle crisi tonico cloniche generalizzate.



Levetiracetam
(Keppra®)

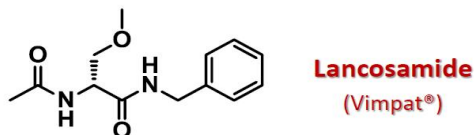
• **Meccanismo:**

- si lega a SV2A, proteina che regola la fusione delle vescicole pre-sinaptiche
- blocco dei canali del calcio voltaggio-dipendenti
- aumento del tono GABAergico antagonizzando gli effetti di modulatori allosterici negativi, quali le β-carboline

- **Uso:** in monoterapia o in associazione per il trattamento delle crisi parziali e in associazione per il trattamento delle crisi miocloniche e delle crisi tonico-cloniche generalizzate

Figura 35 - Nuovi antiepilettici

La **Lancosamide** (figura 36) potenzia selettivamente l'inattivazione lenta dei canali del sodio, che quindi restano chiusi per un tempo più lungo bloccando il focus epilettogeno. Questo farmaco può interagire con il sito di legame della glicina sul recettore ionotropico NMDA del glutammato a livello della subunità NR2B. Viene utilizzata nel trattamento della crisi a esordio parziale negli adulti e negli adolescenti.



Meccanismo:

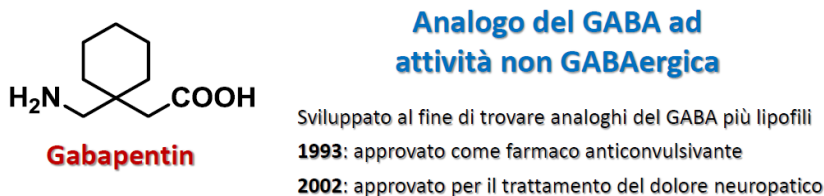
- Potenzia selettivamente l'inattivazione lenta dei canali del sodio voltage-dipendenti → tropismo per i foci epilettici.
- Può interagire col sito di legame della glicina sul recettore ionotropico NMDA del glutammato (subunità NR2B).

Uso:

- Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale (con o senza generalizzazione secondaria) in pazienti adulti e adolescenti.

Figura 36 - Nuovi antiepilettici

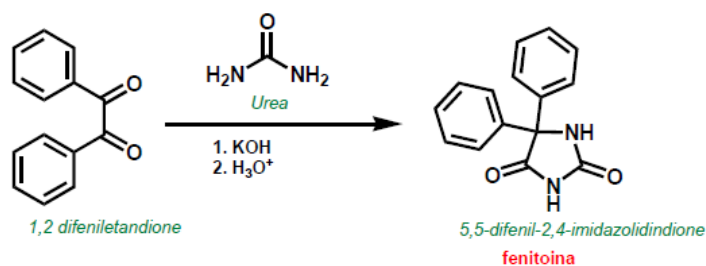
Il **Gabapentin** (figura 37), sintetizzato come analogo costretto del GABA, possiede una ciclizzazione sul carbonio in β rispetto al carbossile. In realtà, non agisce sulla trasmissione gabaergica ma su una delle subunità modulatorie dei canali del calcio, la subunità $\alpha 2\delta$. Ha un alto indice terapeutico, pochi effetti collaterali e non è un induttore enzimatico.



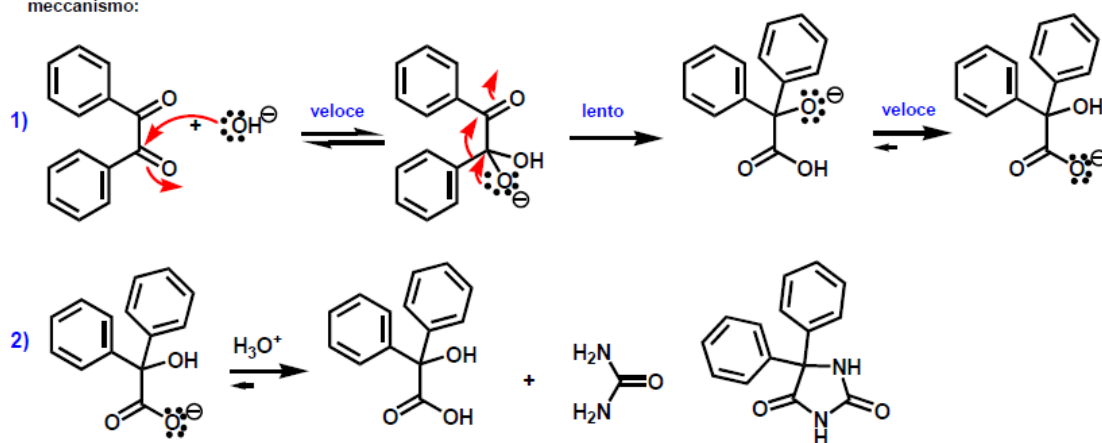
- **Meccanismo:** legame alla subunità $\alpha 2\delta$ dei canali del Ca^{2+} dipendenti da voltage con conseguente riduzione dell'influsso di calcio
- Alto indice terapeutico
- Scarsi effetti collaterali
- Non è un induttore enzimatico

Figura 37 - Nuovi antiepilettici

FENITOINA

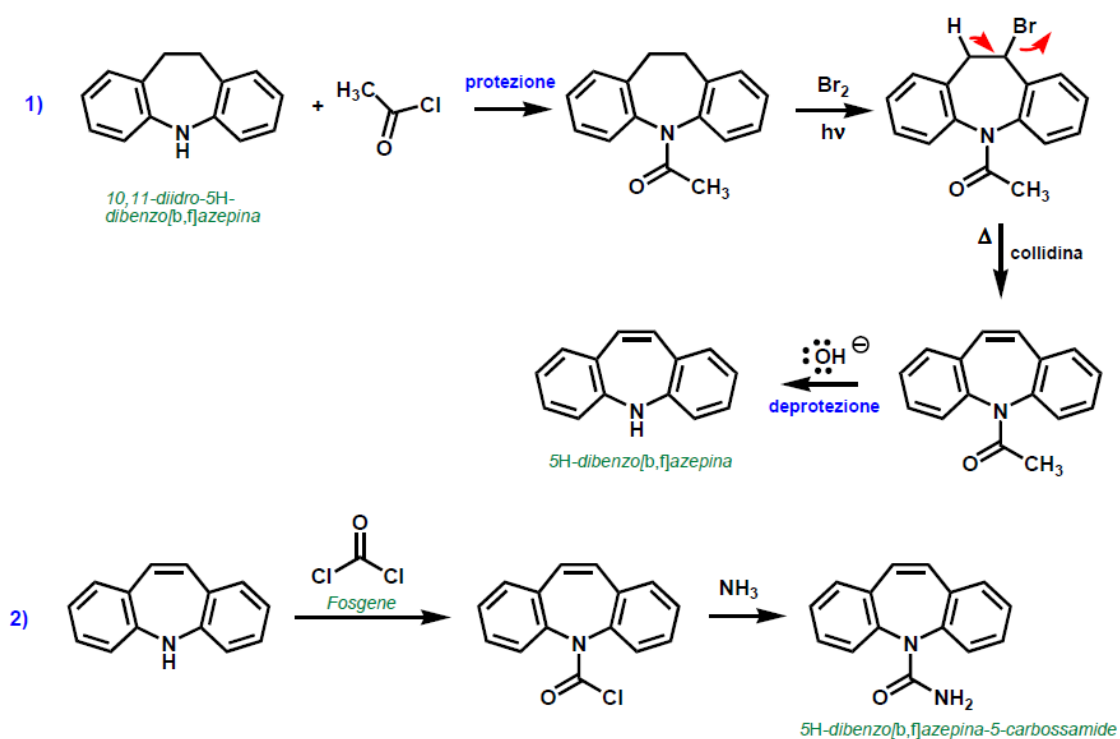


meccanismo:



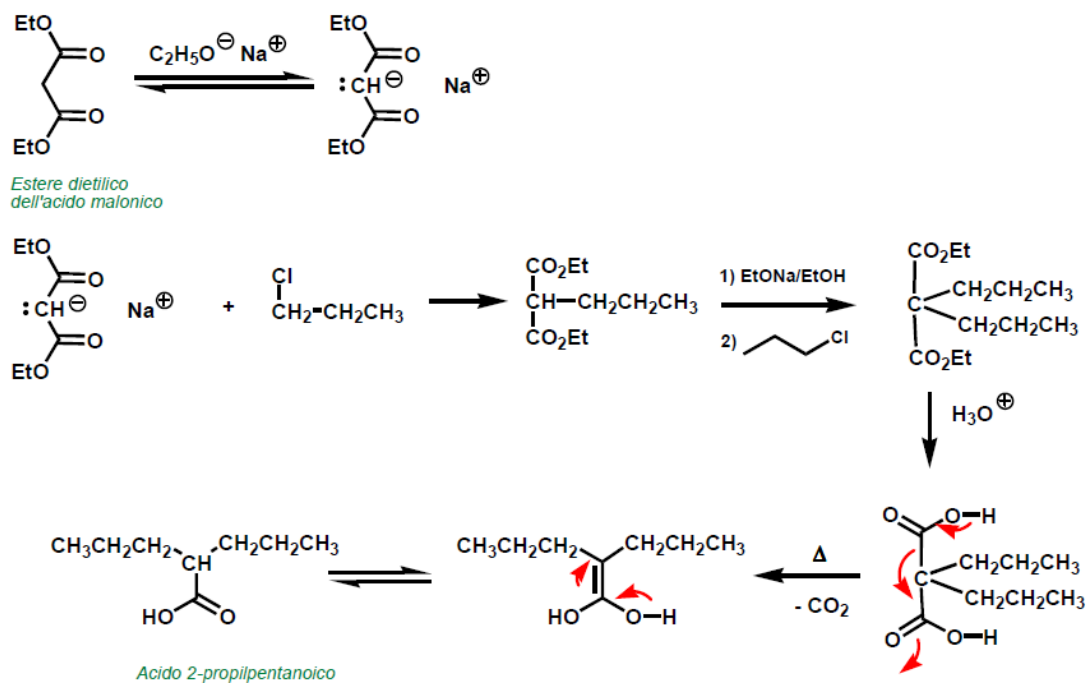
ANNOTAZIONI

CARBAMAZEPINA



ANNOTAZIONI

ACIDO VALPROICO



ANNOTAZIONI

Capitolo Sesto

Anestetici locali

PUNTI CHIAVE

- ✓ Gli anestetici locali sono farmaci che hanno il compito di impedire al potenziale d'azione, generato da una lesione esterna, di propagarsi lungo le vie di conduzione del dolore.
- ✓ Il processo anestetico può essere suddiviso in tre categorie: a) anestesia di superficie; b) anestesia di infiltrazione; c) anestesia di conduzione.
- ✓ L'anestesia di superficie è un tipo di anestesia che può essere utilizzata sugli occhi, sulle mucose e sulla cute ed è mediata dai farmaci anestetici locali.

6.1 INTRODUZIONE

Gli anestetici locali impediscono al potenziale d'azione di propagarsi lungo le vie di conduzione del dolore e arrivare al Sistema Nervoso Centrale (SNC). Un potenziale d'azione può essere generato da una lesione esterna, vale a dire da agenti chimici, termici o fisici, e si traduce in una sensazione di dolore. Gli anestetici locali hanno, dunque, il compito di bloccare transitoriamente e reversibilmente la conduzione delle vie dolorifiche dalla periferia verso il centro.

Nel momento in cui uno stimolo dolorifico viene evocato in periferia, esso è condotto attraverso due tipi di fibre: le fibre mieliniche e le fibre amieliniche. È bene sottolineare che al di sotto di un determinato calibro (diametro), le fibre sono amieliniche; mentre al di sopra, compare la guaina mielinica a ricoprire la fibra nervosa (il diametro della fibra sarà direttamente proporzionale alla resistenza). La guaina mielinica è una porzione lipoidea isolante che si avvolge attorno all'assone neuronale. Questa membrana permette all'impulso di propagarsi mediante un'accelerazione caratterizzata da una "conduzione saltatoria". Nel caso in cui non ci fosse la guaina mielinica, la conduzione dell'impulso potrebbe avvenire seguendo un percorso lineare e quindi rallentato rispetto a quello "saltatorio".

La stimolazione dolorifica può variare sia in intensità sia in frequenza, poiché in base alla quantità di neurotrasmettitore liberato da ciascuna sinapsi, sarà evocato un potenziale postsinaptico eccitatorio pari all'intensità dello stimolo ricevuto dal potenziale presinaptico.

6.2 IL PROCESSO ANESTETICO: TIPOLOGIE

Il processo anestetico consiste, dunque, nell'abolire la sensibilità, la coscienza e il dolore in un organismo. Questo processo può avvenire a vari livelli e può essere suddiviso in tre categorie:

1. Anestesia di superficie

Questo tipo di anestesia è limitata agli occhi, alle mucose e alla cute e si ottiene con farmaci capaci di diffondersi verso i recettori del dolore e verso le ramificazioni dei nervi sensitivi.

2. Anestesia di infiltrazione

Questo tipo di anestesia è utilizzata in odontoiatria e microchirurgia e si realizza con un'iniezione in più distretti nelle zone vicine alla sorgente del dolore. I farmaci che permettono questo tipo di anestesia sono capaci di inibire le funzioni delle fibre, anche di quelle più spesse.

3. Anestesia di conduzione

Questo tipo di anestesia si utilizza per le cosiddette anestesi spinali, epidurali e intercostali e si realizza con un'iniezione nei pressi di un grosso tronco nervoso. I farmaci che permettono questo tipo di anestesia sono capaci di bloccare non la sede dove viene generato l'impulso dolorifico, ma un intero compartimento.

L'anestesia d'infiltrazione e, soprattutto, l'anestesia di conduzione sono frequentemente adoperate durante gli interventi operatori.

I farmaci trattati in questo capitolo sono quelli relativi alle anestesi di superficie.

6.3 MECCANISMO DI FUNZIONAMENTO DEGLI ANESTETICI LOCALI

Per comprendere il funzionamento degli anestetici locali è necessario sapere che sulle fibre nervose mieliniche esistono zone chiamate **nodi di Ranvier** che si contraddistinguono per l'assenza di guaina mielinica e per la presenza dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. I canali del sodio voltaggio-dipendenti permettono l'ingresso del sodio e, una volta raggiunto il valore di potenziale di soglia, scatta automaticamente il potenziale d'azione (figure 2 e 3). I canali del sodio voltaggio-dipendenti sono infatti costituiti da una subunità α e da due subunità β che svolgono la funzione di ancorare la subunità funzionale alla membrana. La subunità α , che ha una dimensione maggiore rispetto alle β , possiede quattro domini omologhi (da DI a DIV). Ogni dominio omologo è composto da sei segmenti transmembranari, alcuni dei quali costituiscono il poro del canale (figura 1).

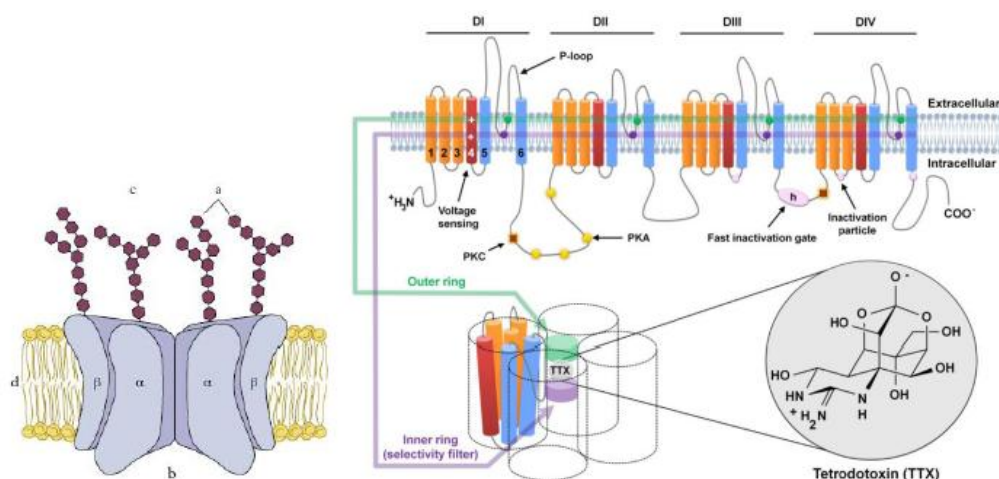


Figura 1 - Subunità che costituiscono i canali del sodio e interazione della tetrodotossina

I segmenti transmembranari costituenti il poro del canale possiedono delle zone di aminoacidi carichi positivamente e negativamente, le quali svolgono un duplice compito: da un lato agiscono come filtri di selettività (aspartato-glutammato-lisina-alanina); dall'altro attraggono lo ione sodio in modo da permetterne il passaggio. Il segmento transmembranario S4 è un sensore di voltaggio il quale - essendo rappresentato da una periodicità di aminoacidi in cui si ripetono, ogni tre posizioni, un aminoacido carico positivamente e due aminoacidi idrofobici - permette in risposta alla variazione di potenziale, un distorcimento conformazionale che determina l'apertura del canale e l'inizio del suo ciclo funzionale.

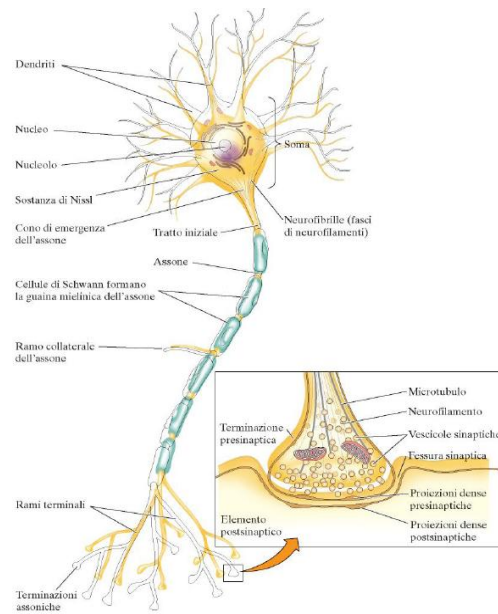


Figura 2 - Fibre nervose: anatomia

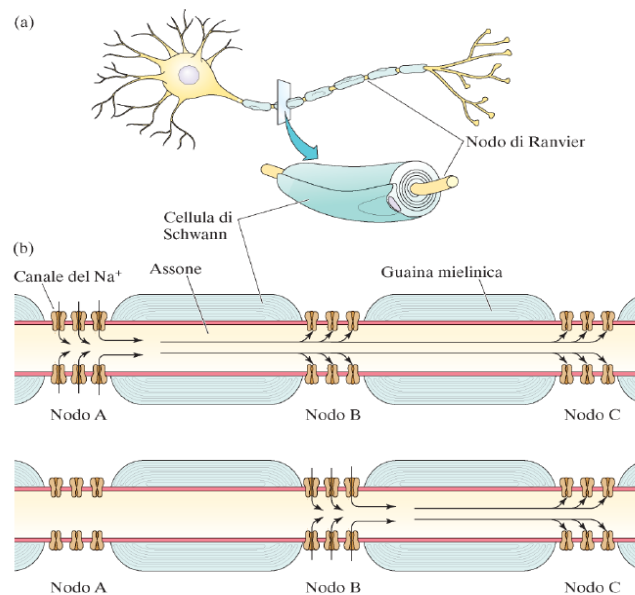


Figura 3 - Fibre nervose: anatomia

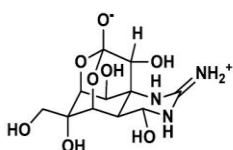
Le sostanze che agiscono come anestetici possono essere suddivise nel modo seguente (figura 4):

- a. Composti di scarsa lipofilia che, agendo esclusivamente sul lato esterno della membrana, inibiscono la conduzione nervosa attraverso il blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. Per esempio, la tetrodotossina, una tossina presente nel pesce palla, è una sostanza tossica capace, nel momento in cui entra in circolo, di bloccare la trasmissione neuronale attraverso l'inibizione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. Da un punto di vista strutturale, questa sostanza ha un azoto protonato (quindi carico) che interagisce a livello del canale e un ingombro sterico che ostacola l'entrata di altri ioni.

- b. Composti che, attraverso una carica non permanente di cui sono portatori, bloccano la conduzione dei canali del sodio, agendo sul lato interno della membrana.
- c. Composti che interferiscono con la conduzione nervosa scompaginando l'ordinamento strutturale della membrana. Per esempio, l'alcol benzilico che, essendo molto lipofilo, induce un'anestesia di breve durata. Questa sostanza si pone all'interno degli spazi liberi della membrana, riducendo l'espansibilità delle proteine di membrana, compresi i canali. Con lo stesso meccanismo d'azione funzionano anche tutte quelle sostanze che vengono definite anestetici generali.

Meccanismo e sede d'azione

1. Composti che, agendo sul lato esterno della membrana, inibiscono la conduzione nervosa attraverso il blocco dei canali del sodio.

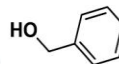


TETRODOTOSSINA

Presente in gonadi e fegato di pesci del genere *Tetraodontiformes* (pesce palla)

2. Composti che, in forma protonata, bloccano la conduzione agendo sul lato interno della membrana su un sito all'ingresso dei canali del sodio.

3. Composti che interferiscono con la conduzione nervosa scompaginando l'ordinamento strutturale della membrana.



Alcol benzilico

Figura 4 - Anestetici locali e sede d'azione

La maggior parte degli anestetici locali utilizzati in terapia intervengono bloccando la trasmissione dello stimolo nervoso attraverso l'interruzione del flusso degli ioni sodio. Tale attività può avvenire in due modi differenti:

1. Nei casi in cui è necessario intervenire prima dell'insorgenza dello stimolo dolorifico, occorre un anestetico che si diffonda attraverso la membrana sul canale chiuso. La sostanza somministrata dovrà essere dunque caratterizzata da una elevata lipofilia e una minore basicità. In questo modo, la velocità di protonazione è rallentata e la quota di molecole che raggiunge il citosol interviene bloccando il potenziale d'azione in fase di ripolarizzazione.
2. Nei casi in cui lo stimolo dolorifico è già in atto, è necessario somministrare un anestetico che sia il più basico possibile: solo in questo modo è possibile produrre una significativa quantità di azoto protonato che possa competere con il sodio all'interno dei canali del sodio.

Da un punto di vista strutturale, gli anestetici locali si caratterizzano per tre peculiarità. In primo luogo devono essere delle basi deboli, in particolare delle ammine terziarie alifatiche con un pKa compreso tra 7.0 e 9.0. Poi è necessaria la presenza di un linker scindibile che permetta l'ingresso della molecola nel canale, determinandone la durata d'azione. Infine, devono possedere una porzione stericamente ingombrante connessa al linker che occluda definitivamente il canale.

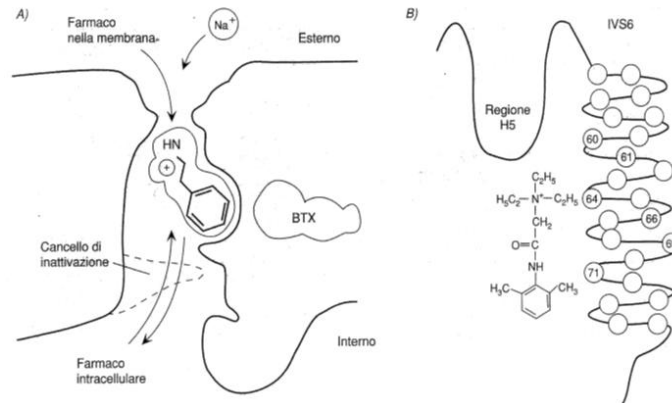
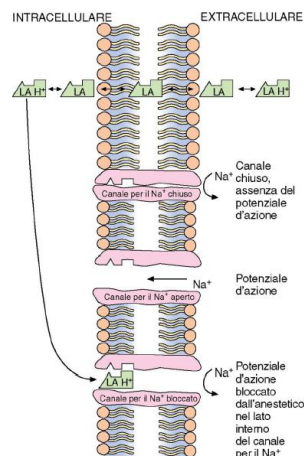


Figura 5 - Meccanismo molecolare di blocco di canali del sodio da parte degli anestetici locali

È importante ricordare che per assicurarsi che l'anestesia sia esplicata soltanto nella zona di applicazione del farmaco può essere somministrata contemporaneamente l'adrenalina. L'adrenalina provoca vasocostrizione e riduce la possibilità che l'anestetico entri in circolo attraverso i capillari.

Meccanismo e sede d'azione



- La maggior parte degli anestetici locali sono **basi deboli** ($pK_a \approx 8-9$)
- Attraversano la membrana plasmatica nella loro forma neutra
- Nella forma protonata, bloccano i canali del Na^+ legandosi sul versante intracellulare del poro interno
- Il blocco dei canali del Na^+ inibisce la propagazione del potenziale d'azione sulle fibre sensitive
- Vengono inibite prima le fibre di diametro inferiore (C), poi quelle di diametro maggiore ($A\delta < A\beta < A\alpha$).

Figura 6 - Anestetici locali: meccanismo e sedi d'azione

In soluzione, la quota della forma ionizzata e di quella non ionizzata dipendono dal pH della biofase in cui si trova l'anestetico e, naturalmente, dal suo pK_a . Questo equilibrio è calcolabile in modo semplice attraverso l'equazione di Henderson-Hasselbalch. Per un anestetico con pK_a di 8,4 a pH fisiologico (7,4) prevale la forma ionizzata. Più il pK_a è basso, più aumenta la quota non protonata e liposolubile. Le molecole di anestetico protonate raggiungono il loro sito di legame attraverso la via idrofila. La via idrofila è percorribile dall'anestetico solo quando il canale è aperto. Una parte di queste molecole possono attraversare la membrana nella forma non protonata, per poi protonarsi all'interno dell'assoplasma, dove il pH citosolico è leggermente più acido di quello extracellulare (si veda il percorso idrofilo b in figura 7). All'aumentare del pK_a si verifica un aumento della basicità, e quindi della protonazione, con conseguente riduzione della concentrazione citosolica. Le molecole liposolubili con pK_a basso seguono la via idrofobica e, tramite la loro forma non ionizzata, bloccano i canali in forma chiusa, agendo da stabilizzanti di membrana (si veda il percorso idrofilo a in figura 7).

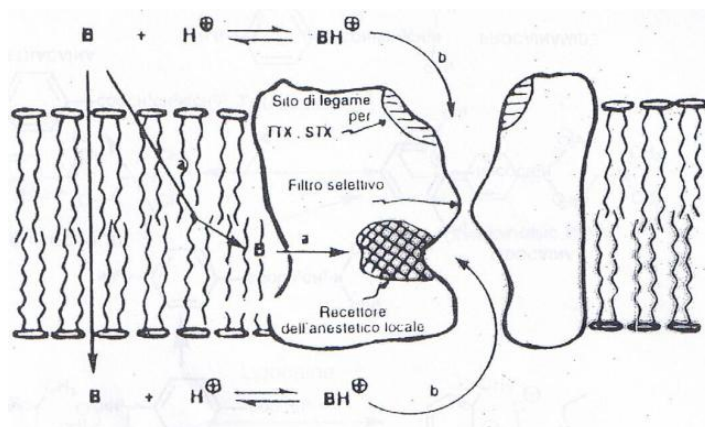


Figura 7 - Modello canale del sodio: percorso idrofilo (b) e idrofobico dell'anestetico (a)

Nel caso di un impulso dolorifico già in atto, l'anestetico da somministrare sarà tra i più basilari possibili, in modo da favorire la quota protonata pronta a competere con lo ione sodio per l'accesso al canale. Al contrario, un anestetico somministrato preventivamente all'insorgenza dello stimolo dolorifico dovrà essere lipofilo in modo da preferire la via idrofobica per stabilizzare il canale nella forma chiusa (figura 8).

Meccanismo e sede d'azione

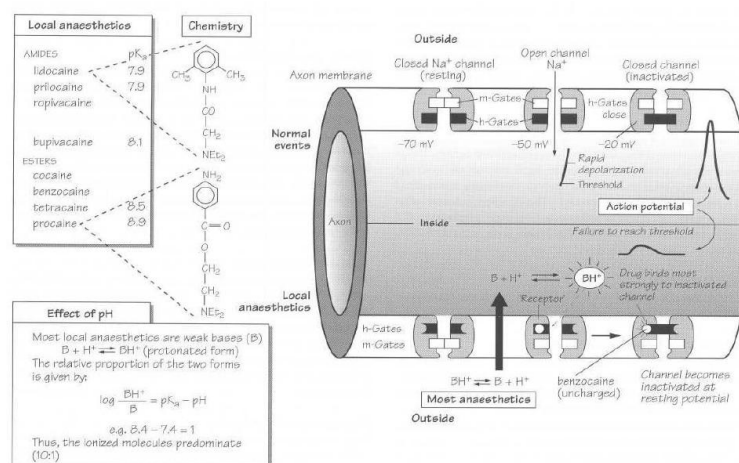
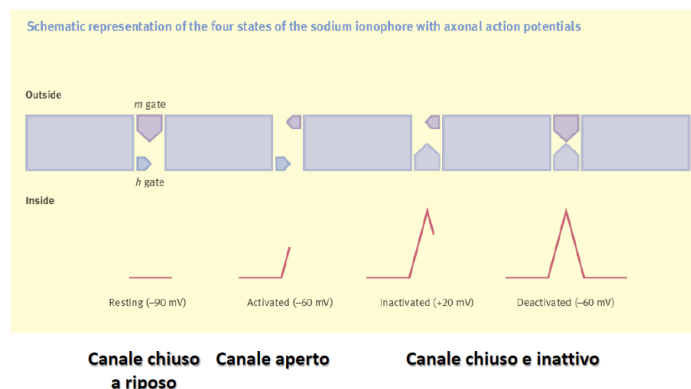


Figura 8 - Anestetici locali: meccanismo e sedi d'azione

Il meccanismo d'azione degli anestetici locali si basa, dunque, sulla capacità di ridurre l'eccitabilità delle cellule nervose senza pregiudicarne il potenziale di riposo. La regione interessata è il dominio IV segmento S6 (figura 5). Il blocco del canale può essere realizzato attraverso sia un'inibizione tonica, sia un'inibizione fasica. L'inibizione tonica è caratteristica del blocco del canale quando si trova nello stato aperto e conduttivo. L'inibizione fasica, invece, interessa i canali durante il loro stato di inattivazione (blocco uso dipendente, azione dipendente dalla frequenza di scarica) (figura 9).



Gli anestetici locali legano prevalentemente il canale:

- nello stato attivato
- nello stato chiuso e inattivato (**inibizione fasica o blocco uso-dipendente**)

Figura 9 - Canali del sodio: attivazione/inattivazione

6.4 FARMACI CON ATTIVITÀ ANESTETICA LOCALE

Il primo anestetico locale a essere scoperto è stata la **Cocaina** (figura 10). La Cocaina è un alcaloide di origine naturale. La Cocaina ha una struttura ciclica capace di mantenere a una distanza costante l'azoto protonabile e la porzione ingombrante. La Cocaina, oltre all'attività anestetica, sviluppa anche effetti stupefacenti e, per questa ragione, è consumata a scopo voluttuario. La Cocaina riduce il senso dell'appetito e della fatica perché incrementa l'azione noradrenergica a livello centrale.

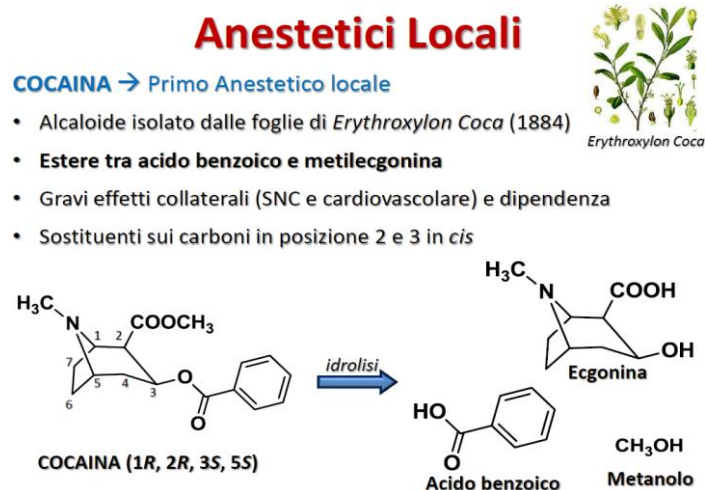


Figura 10 - Anestetici locali: Cocaina

Per determinare la struttura della cocaina si è proceduto prima all'idrolisi, in condizioni sia basiche, sia acide, poi, dai prodotti realizzati, si è cercato di risalire alla struttura di partenza.

I risultati ottenuti sono stati l'acido benzoico, il metanolo e, una base, l'Ecgonina. Nessuna di queste sostanze, presa singolarmente, ha un'attività anestetica. Dall'acido benzoico sono state però sviluppate una serie di sostanze, come la **Benzocaina** (figura 11) che ha una debole attività anestetica in quanto possiede i seguenti gruppi funzionali:

- un gruppo amminico ($-NH_2$), ottenuto dalla nitrizzazione dell'anello aromatico e successiva riduzione;
- una funzione esterea, simile a quella presente nella cocaina, si noti che lasciando il gruppo carbossilico ($-COOH$) dell'acido benzoico, la molecola sarebbe stata troppo idrofila.

La debole attività anestetica della **Benzocaina** si spiega per la funzione anilinic, molto poco basica, che quindi si protona in percentuali basse.

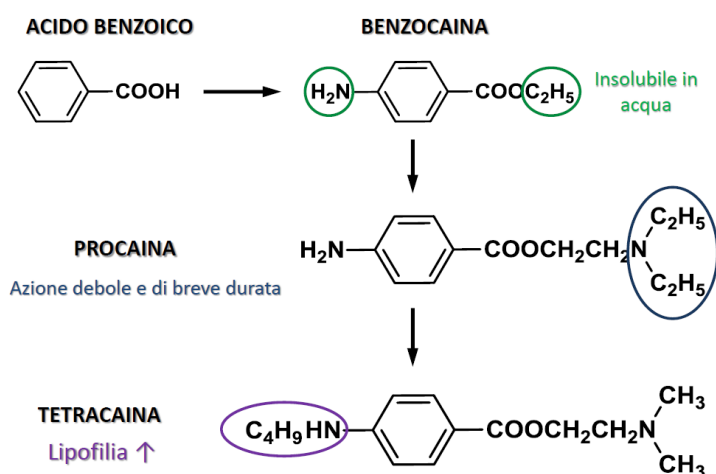


Figura 11 - Sviluppo degli anestetici locali

A partire dallo scheletro della benzocaina, sono state determinate le seguenti relazioni struttura-attività (SAR) (figure 12 e 13):

- All'aumento della basicità, aumenta anche la velocità di protonazione e si riduce la concentrazione citosolica, velocizzando l'induzione dell'anestesia. In quasi tutte le molecole c'è un atomo di azoto terziario alifatico, ossia il più basico possibile.
- Le posizioni 2 e 4 sul fenile sono le più favorevoli per le sostituzioni:
 - Gruppi elettron-donatori, per esempio il metossile, migliorano la stabilità del legame estereo/ammidico per effetto mesomerico e aumentano la durata d'azione.

IN SINTESI

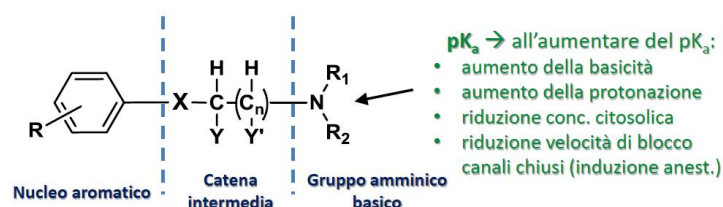
La struttura chimica degli anestetici locali

In un anestetico locale dovranno essere presenti i seguenti componenti:

- un gruppo lipofilo ingombrante, come per esempio un anello aromatico;
- una funzione esterea, ammidica o eterea, opportunamente protetta dall'idrolisi;
- una catena alchilica R che colleghi l'azoto protonabile al gruppo lipofilo ingombrante e che assicuri il mantenimento della molecola nel canale del sodio.

- Gruppi elettron-attrattori, per esempio il cloro, aumentano la δ^+ del carbonile, rendendolo più accessibile all'idrolisi, e diminuiscono la durata d'azione (figura 12).
- Gruppi ingombranti in posizione 2 sull'anello aromatico stabilizzano il gruppo estereo/ammidico per effetto sterico, e aumentano la durata d'azione.
- La lunghezza della catena alchilica (linker) può variare in un certo intervallo, essa funge, infatti, da perno che evita di sbloccare il canale, anche perché l'allungamento aumenta la lipofilia e la tossicità.
- X può essere $-\text{COO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{NHCOO}-$, $-\text{O}-$.

III. Gruppi ingombranti nella posizione 2 e 6 dell'anello aromatico, creando ingombro sterico, impediscono l'idrolisi del legame estereo/ammidico (si consideri per esempio la **Lidocaina**).



- Le posizioni 2 e 4 sul fenile sono le più favorevoli per le sostituzioni:
 - gruppi elettron-donatori migliorano la stabilità del legame estereo/ammidico per effetto mesomerico: ↑ durata d'azione
 - gruppi elettron-attrattori hanno effetto opposto: ↓ durata d'azione
- Gruppi ingombranti in posizione 2 sull'anello aromatico stabilizzano il gruppo estereo/ammidico per effetto sterico: ↑ durata d'azione
- La lunghezza della catena alchilica può variare in un certo intervallo
- X può essere $-\text{COO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{NHCOO}-$, $-\text{O}-$

Figura 12 - Relazioni struttura-attività

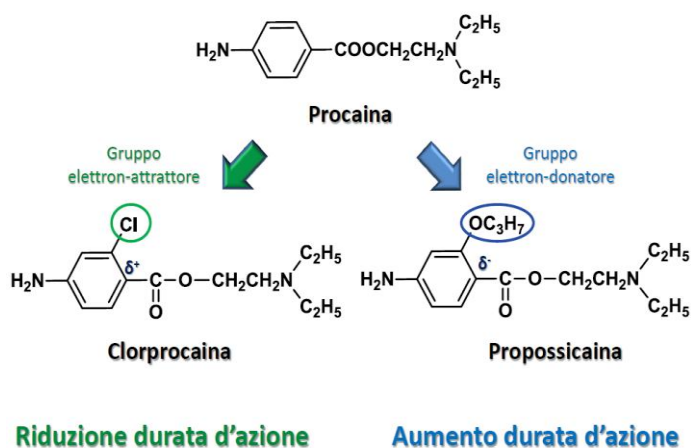


Figura 13 - Relazioni struttura-attività

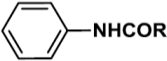
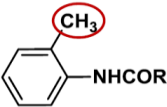
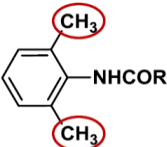
	Velocità di idrolisi del legame ammidico
	112
	36
	1

Figura 14 - Relazioni struttura-attività

Gli anestetici locali si dividono nelle seguenti classi:

- Amminoesteri**
- Amminoammidi**
- Amminoeteri**
- Amminochetoni**
- Amminocarbammati**
- Ammidine**
- Alcoli e fenoli**

a) Amminoesteri

La **Procaina** (figura 15) è più potente ed efficiente come anestetico rispetto alla Benzocaina in quanto ha un atomo di azoto terziario alifatico e quindi è molto più protonata. Questa molecola inoltre ha un linker più lungo. La porzione aromatica blocca il canale del sodio fino a quando una molecola di acqua idrolizza il legame estereo.

La **Tetracaina** si differenzia dalla Procaina per la presenza di un gruppo butilico inserito sull'ammina aromatica. La Tetracaina, del resto, è cento volte più lipofila della procaina e può agire dall'interno citosolico andando a bloccare i canali del sodio non attivi. La Tetracaina ha una potenza d'azione intensa e duratura, fino a quando non viene idrolizzato il legame estereo.

La **Clorprocaina** possiede una durata di azione inferiore rispetto alla Procaina, in quanto possiede in posizione 2 un atomo di cloro che, essendo elettron-attrattore, riduce la stabilità del legame estereo.

La **Propossicaina** possiede una durata d'azione più elevata rispetto alla Procaina perché possiede in posizione 2 un gruppo etereo che, essendo elettron-donatore, migliora la stabilità del legame estereo.

Il **Benoxinato** possiede una maggiore lipofilia rispetto alla procaina per la presenza del gruppo $-C_4H_9O$.

La **Butacaina** possiede undici atomi di carbonio alifatici e ha, dunque, una maggiore lipofilia, anche rispetto al Benoxinato, che di atomi carbonio alifatici ne ha, invece, sei.

Quando è necessaria un'anestesia prolungata, non si possono somministrare dosi elevate di questi farmaci, perché si rischia di non avere solo un'azione locale, ma sistemica in grado di bloccare i canali del sodio anche di altri organi.

Le amminoammidi, che saranno descritte a breve, sono caratterizzate da una durata d'azione più lunga degli amminoesteri.

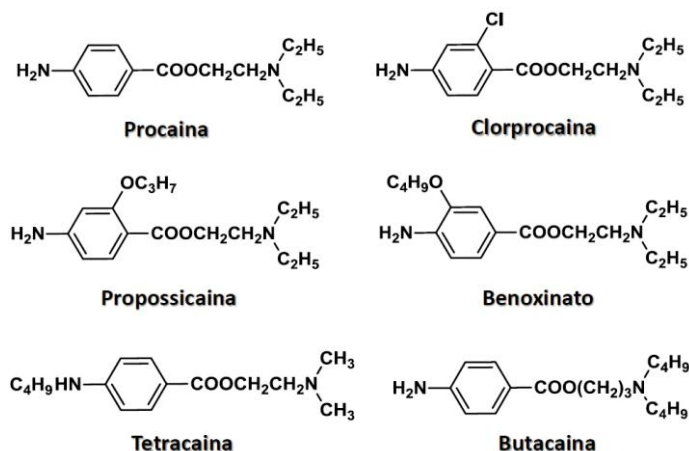


Figura 15 - Amminoesteri

b) Amminoammidi

La **Procainammide** ha una struttura simile alla Procaina, differisce da essa solo per il gruppo ammidico che le conferisce maggiore durata d'azione (figura 16). Come è noto, il gruppo ammidico è meno suscettibile all'idrolisi rispetto a quello estereo.

La **Prilocaina**, a differenza della Lidocaina, possiede un metile (-CH₃) in posizione 2 e un altro sul carbonio in α rispetto al carbonile del legame ammidico. Entrambi i metili (-CH₃) della Prilocaina servono a proteggere il legame ammidico dall'idrolisi; inoltre, quello sul carbonio in α al carbonile crea un centro chirale con due isomeri: a) l'eutomero (l'isomero più attivo) ha i due metili (-CH₃) in posizioni opposte rendendo l'attacco dell'acqua più difficile; b) il distomero – vale a dire l'isomero meno attivo – ha i due metili (-CH₃) sullo stesso lato, lasciando più spazio alla molecola di acqua per l'idrolisi.

La **Lidocaina** ha durata d'azione ancora più elevata rispetto alla Procainammide in quanto non solo c'è un legame ammidico, ma è anche schermato da due metili nelle posizioni 2 e 6 dell'anello aromatico. Inoltre, è importante sottolineare che suddetto legame ammidico è retro-inverso, caratteristica che, aggiunta all'effetto schermo, rende la molecola più resistente all'attacco enzimatico delle ammidasi.

La **Bupivacaina** è la molecola più potente tra le amminoammidi perché, oltre alle caratteristiche della Lidocaina, possiede una ciclizzazione che rende il carbonio in α confinato all'interno di un ciclo. Tale atomo di carbonio, a differenza di quello della Prilocaina, costituisce un punto di rigidità molecolare.

La **Mepivacaina** ha una rapida insorgenza poiché tende a bloccare il canale immediatamente.

La **Ropivacaina** realizza l'optimum di lipofilia perché possiede un propile.

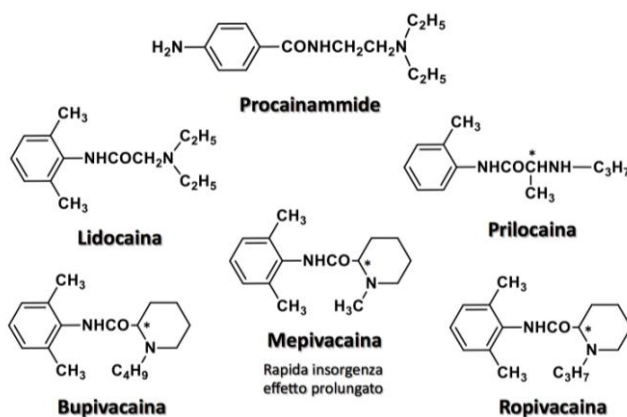


Figura 16 - Amminoammidi

c) Amminoeteri e amminochetoni

Gli amminoeteri e gli amminochetoni sono molto più difficili da idrolizzare rispetto alle ammidi e agli esteri, il che permette di ottenere una durata d'azione molto più lunga poiché viene mantenuta per più tempo l'integrità molecolare. Per idrolizzarli, infatti, è necessario utilizzare l'acido solforico concentrato (figura 17).

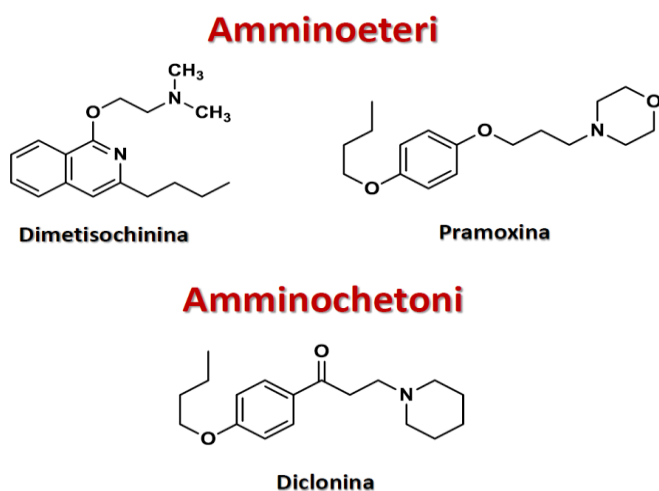
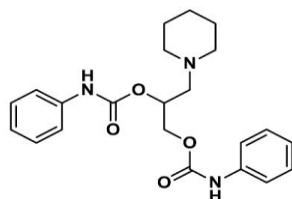
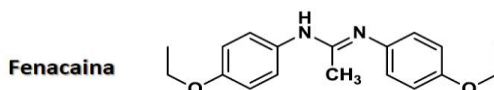


Figura 17 - Amminoeteri e amminochetoni

d) Amminocarbammati e ammidine

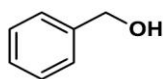
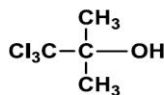
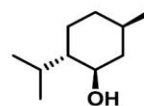
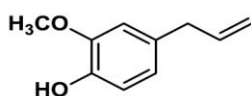
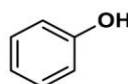
Il **Diperidon** ha due funzioni carbamidiche che impiegano molto tempo per essere idrolizzate; il farmacoforo è mantenuto da un azoto terziario alifatico.

La **Fenacaina** è un altro farmaco nel quale l'ingombro sterico aumenta il tempo di idrolisi (figura 18).

Amminocarbammati**Diperodon****Ammidine****Fenacaina***Figura 18 - Amminocarbammati e ammidine***e) Alcoli e fenoli**

Il **Clorbutanolo** è un alcol fortemente lipofilo, non ostruisce i canali del sodio ma gli spazi lipoidei della membrana, ossia occupa quello spazio lasciato vuoto dai fosfolipidi riducendo la flessibilità della membrana. In questo modo, i canali non riescono ad aprirsi fino a quando la sostanza rimane nella porzione lipoidea della membrana. Questo meccanismo è chiamato “stabilizzazione della membrana” e vale per tutti gli alcol.

L'**Eugenolo** è molto lipofilo ed è usato frequentemente in odontoiatria (figura 19).

Alcoli**Alcol benzilico****Clorobutanolo****Mentolo****Fenoli****Eugenolo****Fenolo***Figura 19 - Alcoli e fenoli***6.5 EFFETTI COLLATERALI DEGLI ANESTETICI LOCALI**

Gli effetti tossici si registrano quando gli anestetici locali raggiungono il livello sistemico poiché bloccano i canali del sodio a voltaggio dipendenti presenti in tutti gli organi. Inoltre, avendo carica positiva, potrebbero bloccare anche i canali del calcio a livello cardiovascolare provocando delle aritmie. Infine, possono provocare vasodilatazione poiché non attivano i potenziali che regolano il tono muscolare (figura 20).

- La diffusione degli anestetici locali al di fuori del sito di somministrazione è responsabile della tossicità di tali farmaci
- Gli effetti tossici si manifestano soltanto a dosaggi molto elevati

Sistema cardiovascolare

- Aritmie
- Vasodilatazione

Sistema nervoso centrale

- Vomito
- Eccitazione
- Convulsioni

Reazioni di ipersensibilità

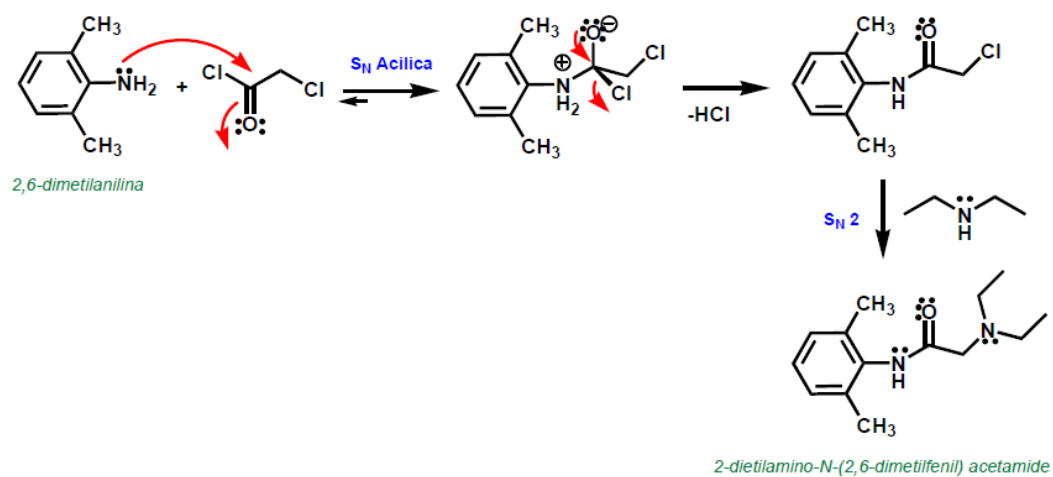
- Associate al PABA (acido *p*-amminobenzoico), prodotto di idrolisi degli anestetici locali a struttura esterea

Figura 20 - Anestetici locali: effetti tossici

Inoltre, si riscontra un'attività antimuscarinica in molecole come la procaina a causa della loro analogia strutturale con gli antagonisti colinergici.

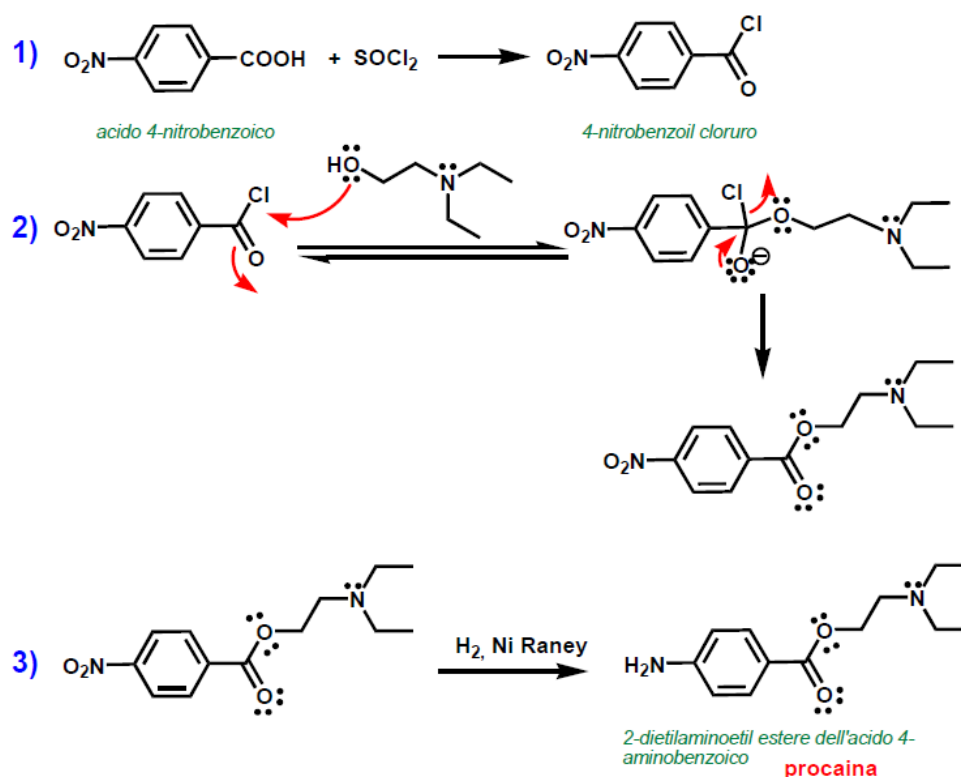
Sintesi

LIDOCAINA



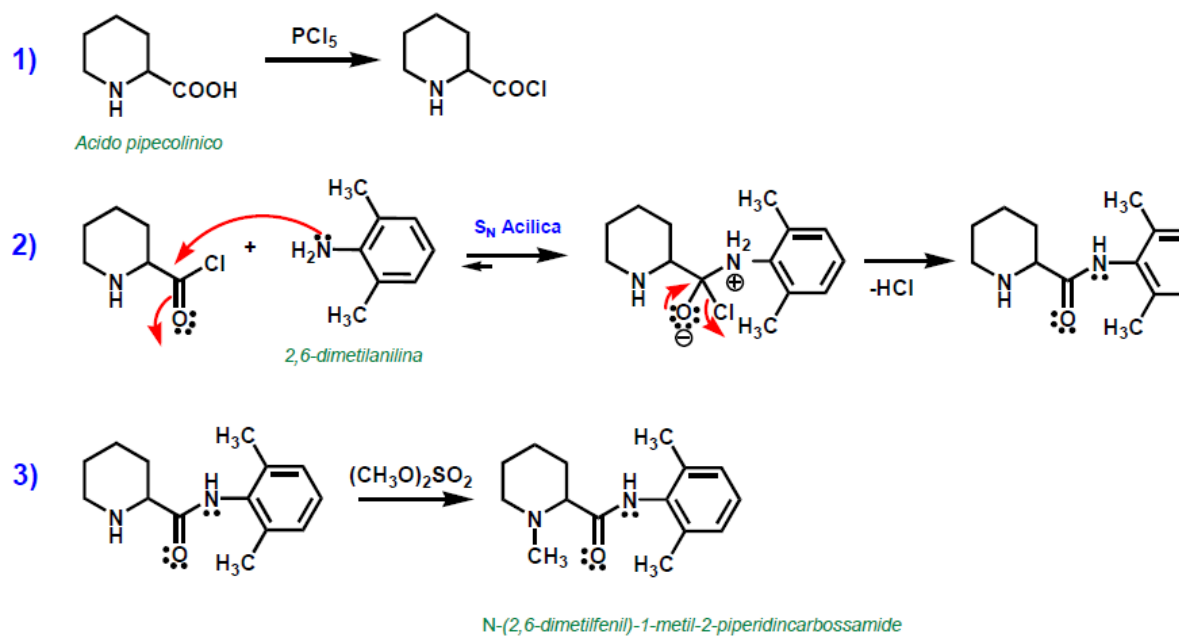
ANNOTAZIONI

PROCAINA



ANNOTAZIONI

MEPIVACAINA



ANNOTAZIONI

Capitolo Settimo

Calcio antagonisti

PUNTI CHIAVE

- ✓ I farmaci calcio antagonisti agiscono modulando l'apertura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti (VOC).
- ✓ I farmaci calcio antagonisti, sfruttando l'attività sui VOC, regolano principalmente la muscolatura liscia vasale.
- ✓ I farmaci calcio-antagonisti possono essere suddivisi nelle seguenti tre famiglie: gli 1,4-diidropiridinici; i benzotiazepinici; i fenilalchilamminici.
- ✓ Queste tre tipologie di farmaci mostrano una specifica selettività tissutale. In particolare, la classe delle 1,4-diidropiridine ha una maggiore affinità per i canali di tipo L espressi a livello vasale. Le fenilalchilammine, invece, hanno attività sul tessuto di conduzione, motivo per il quale sono utilizzate essenzialmente nel trattamento delle aritmie.

7.1 INTRODUZIONE

I farmaci calcio antagonisti agiscono modulando l'apertura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti (VOC) (figure 1, 2 e 3), riducendo la concentrazione del suddetto catione all'interno del citosol. Una cellula in uno stato di riposo, dove per riposo si intende uno stato di equilibrio omeostatico, ha una concentrazione molare di calcio che si attesta intorno ai 10^{-7} M. Quando la concentrazione aumenta di sole 10 volte, da 10^{-7} a 10^{-6} M, si attivano i sistemi citosolici calcio-dipendenti, specifici da cellula a cellula. L'aumento della concentrazione molare del catione fino a 10^{-5} M induce una compartimentalizzazione del calcio tra l'interno e l'esterno della cellula che, a sua volta, provoca un consumo maggiore di ATP. In altre parole, più aumenta lo squilibrio tra le concentrazioni interna ed esterna del calcio, maggiore sarà l'ATP consumato. A una concentrazione di 10^{-4} M, i metabolismi cellulari risultano molto accelerati e si avrà uno stress tale da portare la cellula a morte. Per tale ragione qualsiasi intervento terapeutico che si effettuerà sui canali del calcio sarà finalizzato sempre alla riduzione dell'influsso del catione. Da qui il nome *calcio-antagonisti* per questa classe di farmaci: questo termine, in realtà, nasce da una consuetudine, ma non è descrittivo di quanto avviene nel canale, poiché le molecole che appartengono a questa classe si comportano di fatto come modulatori allosterici funzionali.

PER SAPERNE DI PIÙ

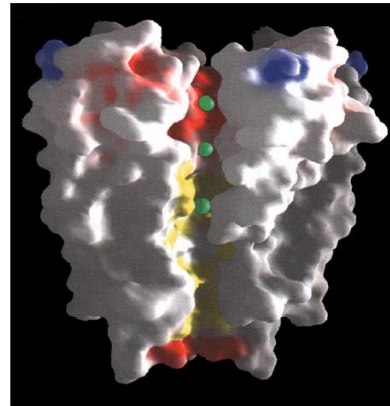
Definizione dei canali del calcio voltaggio dipendenti (VOC)

I canali del calcio VOC si aprono in funzione del potenziale di membrana: a un determinato valore di potenziale di membrana, detto *valore soglia*, le 5 eliche transmembranarie del canale si muovono in modo da permettere il passaggio di un certo numero di ioni; dunque, le modifiche del potenziale di membrana producono variazioni conformazionali che modulano l'apertura del canale.

Rappresentazione 3D del canale Ca^{2+} (sezione trasversale)

Gli ioni (**sfere verdi**) occupano tre siti all'interno del poro del canale: due nel **filtro di selettività** ed uno **idratato** al centro del canale

Doyle et al., Science 1998



Rosso: carico - ; blu: carico +
Giallo: idrofobico

Figura 1 - I canali del calcio

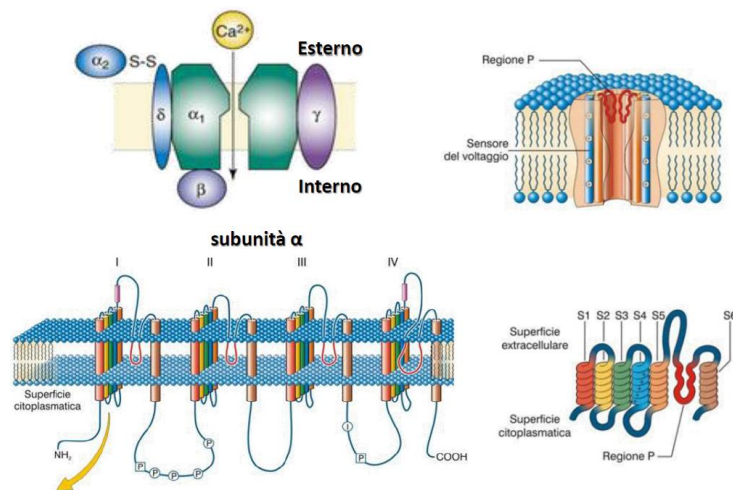
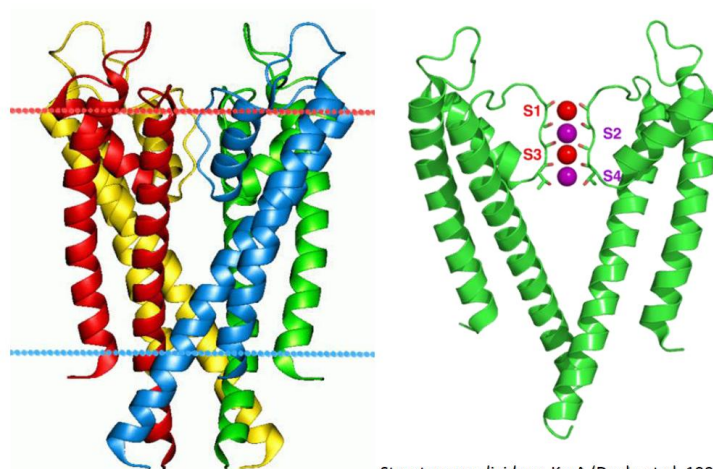


Figura 2 - Canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti



Streptomyces lividans, KcsA (Doyle et al. 1998)

Figura 3 - Struttura del canale del calcio

Esistono diverse tipologie di canali del calcio VOC (figure 4 e 5). A scopo terapeutico sono di particolare interesse i canali di tipo L.

TIPO DI CANALE		LOCALIZZAZIONE	FUNZIONE
Tipo L	-10mV	Muscolo scheletrico, cardiaco e vascolare	Contrazione
Tipo T	-70mV	Tessuto pace maker, Neuroni	Ingresso di Ca^{2+} con potenziali di membrana negativi
Tipo N	-10mV	Neuroni	Rilascio di trasmettitori in sinaptosomi cerebrali
Tipo P	-50mV	Cellule del Purkinje del cervelletto	?

Figura 4 - Canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti

Tipo di cellula	Presenza canali
Miocardio	SI
Tessuto Nodale	SI
Cellule Muscolari Lisce	SI
Piastrine	NO
Cellule Endoteliali	NO
Neutrofili	NO
Macrofagi	NO
Linfociti	NO

Figura 5 - Distribuzione dei canali del Ca^{2+} di tipo L nel sistema cardiovascolare

I canali di tipo L sono molto diffusi nell'organismo; essi sono espressi sulla muscolatura liscia vasale, sui muscoli scheletrici e su quello cardiaco. La contrazione del muscolo scheletrico si verifica quando l'acetilcolina attiva i recettori canale di tipo N (nicotinici) permeabili al sodio. L'attivazione dei recettori di tipo N fa salire il potenziale di membrana, fino ad arrivare a -10 mV, determinando l'influsso di calcio il quale innesca l'accorciamento delle fibre di actina e miosina e la contrazione muscolare. Conoscendo la localizzazione dei canali di tipo L, e individuando le molecole selettive per questi canali, è possibile definire i tessuti sui quali si può esprimere l'azione di un ipotetico farmaco.

È importante ricordare che i canali VOC sono voltaggio-dipendenti, per cui la loro modulazione non dipende da molecole endogene. Lo sviluppo dei farmaci calcio antagonisti è complicato dal fatto che non è possibile partire dalle caratteristiche strutturali di tali ligandi endogeni per determinare la porzione farmacoforica.

I canali del calcio VOC sviluppano tre stadi di modifica conformazionale (figura 6):

1. canale chiuso, ma apribile;
2. canale aperto;
3. canale chiuso, ma non apribile fintanto che il potenziale di membrana di riposo non è recuperato.

Per ridurre la portata di ioni calcio, è necessario stabilizzare una di queste tre forme, specie nel caso della forma chiusa non apribile. La stabilizzazione di una forma deve assicurare che, anche quando il potenziale arriva a -10 mV, le distanze tra i residui amminoacidici presenti nel poro non siano funzionali al passaggio di ioni. Numerosi farmaci calcio antagonisti si legano a siti differenti del recettore, per cui le diverse classi di farmaci non hanno similitudini strutturali. È importante sottolineare che i siti a cui queste molecole si legano, non hanno una specificità strutturale bensì sono solo dei siti di binding che, una volta occupati, compromettono il regolare ciclo funzionale del canale, riducendo così il flusso di calcio durante l'unità di tempo.

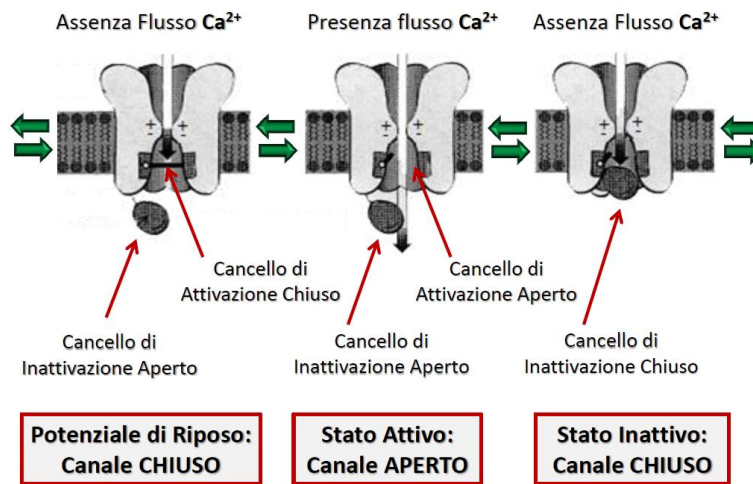


Figura 6 - Canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti

7.2 MECCANISMI DI RIEQUILIBRIO DELLE CONCENTRAZIONI DI CALCIO

Prima di analizzare le varie classi di farmaci calcio antagonisti, è necessario approfondire i meccanismi atti a ristabilire l'equilibrio tra le concentrazioni di calcio ai due lati della membrana (figura 7). Esiste un antiporto $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ in cui la porzione citosolica lega un atomo di calcio, mentre la porzione extracellulare lega tre atomi di sodio. Questo antiporto internalizza il sodio poiché funziona in base a un gradiente elettrogenico: c'è una carica positiva in più nella sua porzione extracellulare (tre Na^+ esterni contro un Ca^{2+} interno), che viene attratta da quella negativa interna al citosol. Così avviene uno *switch* tra i cationi, per cui la proteina internalizza i tre ioni sodio e disperde lo ione calcio all'esterno. Si noti come questa proteina non consuma ATP poiché lavora grazie al gradiente elettrogenico. Tramite questo meccanismo, il calcio diminuisce nel citosol e aumenta la concentrazione di sodio e, di conseguenza, non si ristabilisce il reale equilibrio omeostatico. Infatti, il sodio è riequilibrato, ai due lati della membrana, dall'azione della pompa Na^+/K^+ ATPasica, che espelle tre atomi di sodio e, al contempo, internalizza due di potassio. Questo spiega il perché si verifichi, nel momento in cui i mitocondri non riescono a produrre tutta la quantità di ATP necessaria a far funzionare la pompa, la morte cellulare per elevate concentrazioni di calcio citosolico.

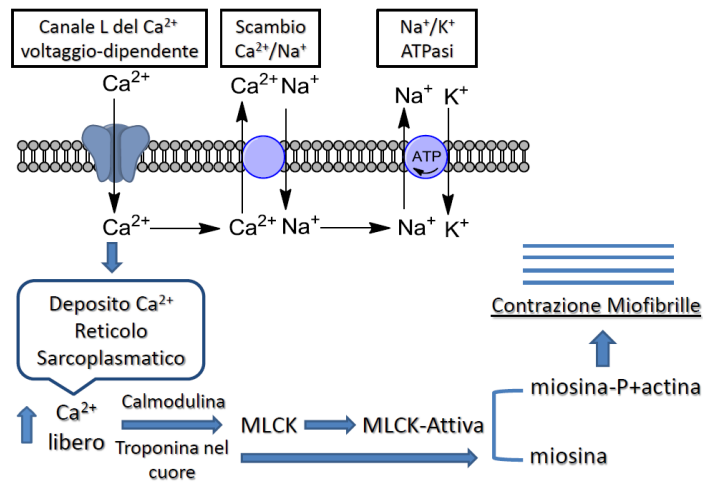
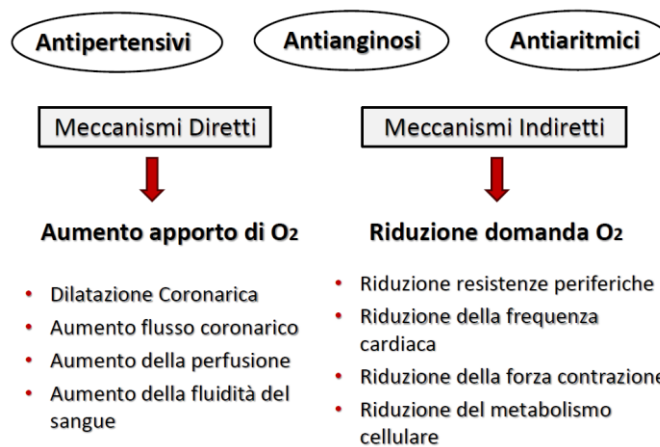


Figura 7 - Movimenti ionici nel tessuto muscolare

7.3 EFFETTI INDOTTI DAI FARMACI CALCIO ANTAGONISTI

I farmaci calcio antagonisti sono utilizzati a scopo terapeutico per regolare il tono della muscolatura liscia vasale, vale a dire arterie e vasi di resistenza. La muscolatura liscia vasale è caratterizzata da fasci muscolari, il cui tono dipende dalla concentrazione di calcio all'interno della cellula. Riducendo la quantità di calcio a livello citosolico, si determina un fenomeno di rilassamento che produce una dilatazione del lume dell'arteria: il vaso diventa di calibro maggiore e, quindi, dà un maggiore apporto o una maggiore conduzione di sangue e di ossigeno (figure 8 e 9). I principali risultati che si ottengono in questi casi sono i seguenti: aumento del flusso coronarico, aumento della perfusione, aumento della fluidità del sangue. Se si riducono le resistenze periferiche, si riduce anche la frequenza cardiaca poiché essa è commisurata alla resistenza periferica al fine di mantenere costante la velocità di flusso sanguigno. A tutto ciò, si associa una riduzione della forza di contrazione perché, se le resistenze sono diminuite, non è necessaria una contrazione elevata per mantenere sempre costante la velocità del flusso sanguigno. Inoltre, si verifica anche una riduzione del metabolismo cellulare perché, se la miofibrilla si contrae con minor forza e frequenza, non c'è elevato consumo di ATP.

Figura 8 - Farmaci Ca^{2+} antagonisti

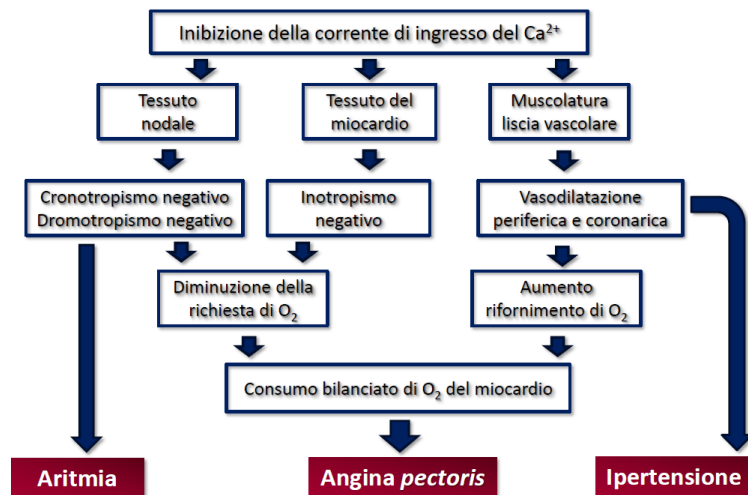


Figura 9 - Effetti farmacologici e usi terapeutici

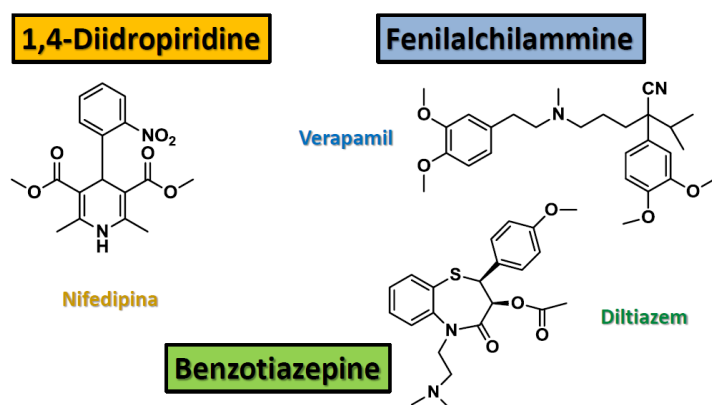
Nel tessuto nodale ci sono dei canali del sodio che non sono a perfetta tenuta, motivo per cui si sviluppa una depolarizzazione che provoca l'apertura dei canali del calcio, con genesi del potenziale d'azione. Se il calcio entra più lentamente, si crea un fenomeno cronotropo negativo (ossia capace di rallentare la frequenza) e dromotropo negativo; nel miocardio, invece, si verifica un effetto inotropo negativo. Questi due fenomeni richiedono una minore quantità di ossigeno per la minore quantità di ATP richiesta. Le minori resistenze periferiche inducono anche la diminuzione dei valori pressori, sia della sistolica che della diastolica, soprattutto quando questi valori sono interessati da fenomeni di ipertensione.

È importante sottolineare che in terapia non è sempre necessario evocare tutti questi effetti combinati tra loro: il più delle volte, anzi, è utilizzato il solo effetto antipertensivo sui canali L della muscolatura liscia vasale ma non, per esempio, quello cronotropo negativo sul tessuto nodale.

7.4 CALCIO ANTAGONISTI: LE TRE CLASSI DI FARMACI

I farmaci calcio-antagonisti possono essere suddivisi nelle seguenti tre famiglie chimiche di derivati (figura 10):

- a) **1,4-Diidropiridinici**
- b) **Benzotiazepinici**
- c) **Fenilalchilamminici**



Bloccano i canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo L, localizzati a livello dei vasi periferici e cardiaco con diverso grado di selettività

Figura 10 - Farmaci Ca^{2+} antagonisti

Come detto precedentemente, queste molecole agiscono su diversi siti dei canali del calcio (figure 11 e 12).

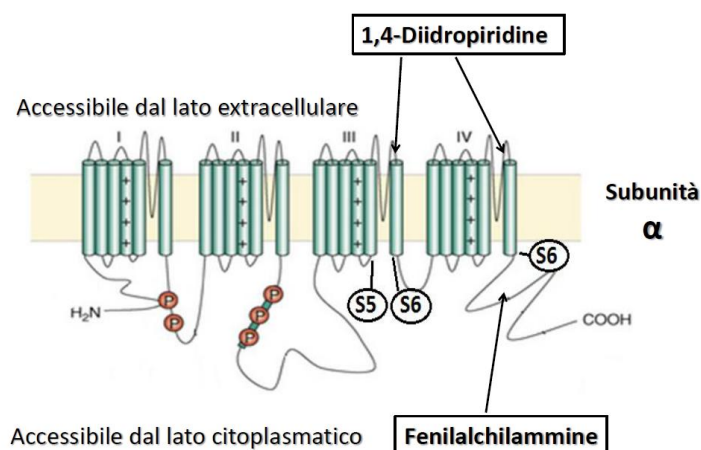
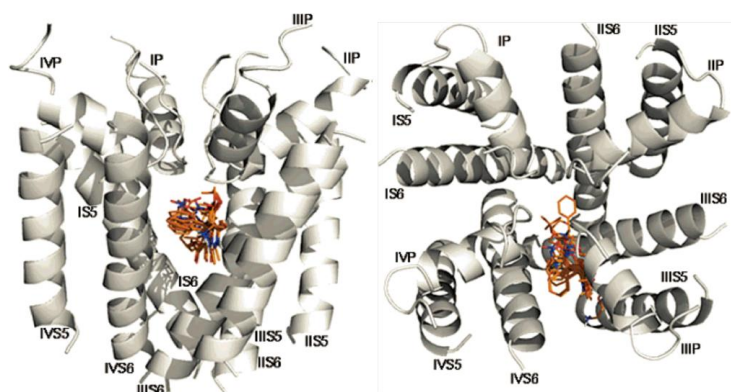


Figura 11 - Farmaci Ca^{2+} antagonisti: siti di legame



Agiscono da **zeppa molecolari**: non occludono il poro centrale del canale, ma si inseriscono tra i segmenti IIIIS5, IIIIS6 e IVS6, **impedendo il cambio conformazionale delle α -eliche che ne regolano l'apertura.**

Figura 12 - Farmaci Ca^{2+} antagonisti: siti di legame

Queste tre tipologie di farmaci mostrano una specifica selettività tissutale (figura 13). In particolare, la classe delle 1,4-Diidropiridine ha una maggiore affinità per i canali di tipo L.

espressi a livello vasale, piuttosto che per i canali di tipo L a livello miocardico; mentre non presenta nessuna influenza sui tessuti di conduzione né per quelli dei muscoli scheletrici perché tali canali non sono sottoposti ad alte frequenze di depolarizzazione. Questa selettività determina la possibilità di direzionare l'impiego terapeutico di questi farmaci.

Le Fenilalchilammine, invece, hanno attività sul tessuto di conduzione perché hanno un'affinità maggiore per i canali sottoposti a frequenti depolarizzazioni (tipiche di un tessuto tachiaritmico), motivo per il quale sono utilizzate essenzialmente nel trattamento delle aritmie.

Selettività tissutale

Ca ²⁺ Antagonista	Miocardio	Vasi	Tessuto di Conduzione	Muscolo Scheletrico
Amlodipina	+	++++	-	-
Felodipina	+	++++	-	-
Nifedipina	+	++	-	-
Nimodipina	+	++++	-	-
Nisoldipina	+	++++	-	-
Nitrendipina	+	+++	-	-
Diltiazem	+	+	+	-
Verapamil	+	+	+	-
Gallopamil	+	+	+	-

Figura 13 - Farmaci Ca²⁺ antagonisti

A livello del miocardio, queste classi di farmaci hanno la stessa affinità. Si evince, pertanto, che per avere un abbassamento della pressione arteriosa sarà inutile somministrare il Diltiazem, o il Verapamil o il Gallopamil ma si prenderà in considerazione una delle 1,4-diidropiridine. Al contrario, per agire a livello cardiaco, si sceglierà il Diltiazem o il Verapamil, e non, naturalmente, una 1,4-diidropiridina.

Gli effetti che determinano queste tre le classi sono i seguenti (figura 14):

- un rilassamento del tono vasale;
- un'alterazione della genesi del battito cardiaco a livello nodale;
- una variazione della conduzione a livello del miocardio.

	Verapamil	Nifedipina	Diltiazem
Flusso sangue coronarie	↑↑	↑↑↑	↑↑
Vasodilatazione periferica	↑↑	↑↑↑	↑
Ritmo Cardiaco	↑↓	0	0, ↓
Contrazione	↓	0, ↑	0, ↓
Precarico	0	0, ↓	0
Conduzione nodo AV	↓↓	0	↓
Periodo Refrattario nodo AV	↑↓	0	↑↓
Intervallo PR	↑	0	↑
Intervallo AH	↑	0	↓

↑ = Aumento ↓ = Diminuzione ↑↓ = Effetto Variabile 0 = Nessun Effetto

Figura 14 - Ca²⁺ antagonisti: effetti emodinamici

Ciò avviene perché, soprattutto nell'atrio, la conduzione non si sviluppa seguendo specifiche vie di conduzione, ma spostandosi da miofibrilla a miofibrilla attraverso una corrente ionica che viene trasportata da strutture anatomiche chiamate desmosomi. I desmosomi sono due canali del sodio e due canali del calcio affacciati l'uno all'altro che fanno da ponte tra le miofibrille. Per tale ragione, riducendo la portata dei canali del calcio, si rallenta la velocità di conduzione attraverso l'atrio.

a) 1,4-Diidropiridine

All'interno delle tre classi dei farmaci calcio antagonisti, quella delle 1,4-Diidropiridine è la più utilizzata perché i suoi farmaci sono indicati nella terapia di una patologia molto frequente come l'ipertensione (figura 15).

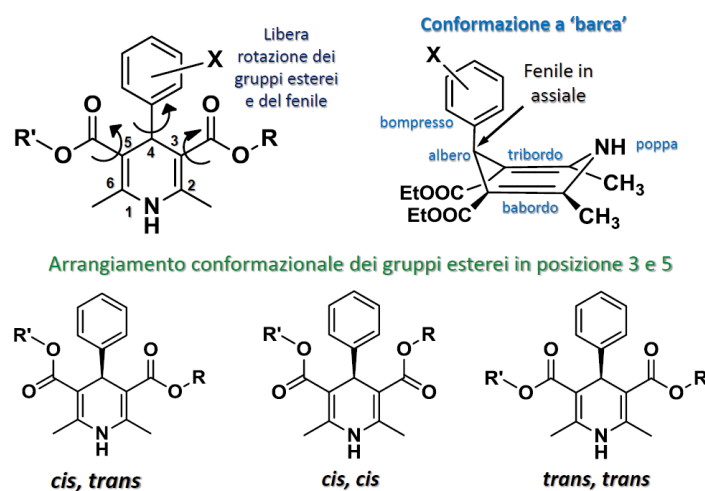


Figura 15 - 1,4-diidropiridine (DHPs)

I punti farmacoforici delle Diidropiridine sono rappresentati da un anello 1,4-diidropiridinico, da due funzioni esteree e da un anello aromatico. L'anello 1,4-diidropiridinico presenta quattro atomi di carbonio ibridati sp_2 che costituiscono la porzione planare. Le due funzioni esteree sono collocate sul ciclo in posizione 3 e 5 e sono necessarie per l'interazione con il sito allosterico dei canali del calcio. Le due porzioni esteree possono avere una isomeria *cis/cis* (ossia, le porzioni esteree volgono dallo stesso lato del sostituito fenilico in posizione 4), *trans/trans* o *cis/trans*. Tale fenile risulta parzialmente positivo poiché è caratterizzato da un gruppo elettron-attrattore. È importante sottolineare che la conformazione termodinamicamente stabile (*trans/trans*) spesso non corrisponde a quella bioattiva che, nello specifico, è quella che presenta la porzione aromatica in posizione assiale e le funzioni esteree, rispettivamente in posizioni *trans* e *cis*. La posizione assiale della struttura aromatica è necessaria poiché solo in questo modo può essere incrementata l'entalpia della molecola e determinare un'interazione 1, 2-diassiale (figure 16 e 17).

Arrangiamento conformazionale (3D) dei gruppi esterei in posizione 3 e 5

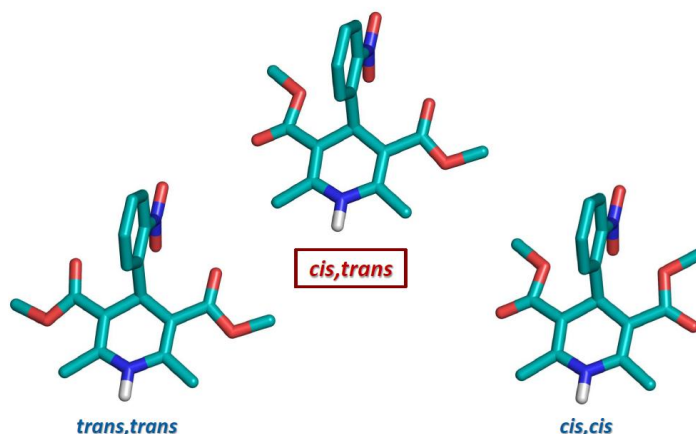
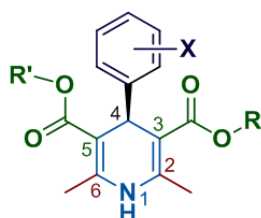


Figura 16 - 1,4-diidropiridine (DHPs)



- L'effetto antagonista è dato dall'isomero S
- Struttura diidropiridinica è essenziale: la riduzione dell'anello provoca perdita di attività
- La funzione amminica secondaria (non protonata a pH fisiologico) in 1 è critica per l'attività
- L'estere in 5 deve essere in *cis* rispetto al doppio legame e punta verso un'estesa tasca lipofila: sono tollerati gruppi alchilici voluminosi.
- L'estere in 3 si adatta in una tasca di dimensioni limitate per cui i derivati recanti gruppi più ingombranti di un metile o un etile sono inattivi.
- In 2 piccoli sostituenti alchilici e/o elettroattrattori (es. $-\text{CH}_2\text{-F}$) sono vantaggiosi
- In 6 sono tollerati gruppi più voluminosi come gli amminoalchili.
- Il fenile in 4 può essere sostituito soltanto in *orto* e in *meta* (gruppi elettroattrattori > elettrodonatori); la massima attività si ha con $-\text{NO}_2$.

Figura 17 - DHPs: Relazioni struttura-attività

I punti farmacoforici delle 1,4 diidropiridine interagiscono con il canale del calcio nei modi seguenti (figure 18, 19 e 20):

- Il fenile è parzialmente positivo, grazie alla presenza di un gruppo elettro attrattore, presente esclusivamente nelle posizioni orto o meta (poiché l'inserimento di un costituente in posizione para compromette l'interazione della molecola).
- La funzione esterea in posizione 3 (*trans*) forma due legami a idrogeno con residui amminoacidici di serina e tirosina. Tuttavia, tale funzione non può presentare residui che vanno oltre un gruppo etilico o isopropilico.
- La funzione estera in posizione 5 (*cis*) è responsabile della farmacocinetica, poiché può presentare residui – che volgono verso un'estesa tasca lipofila – di dimensioni maggiori rispetto a quelli dell'estere in posizione 3.
- Il gruppo $-\text{NH}$ forma un legame con il $\text{C}=\text{O}$ di un residuo amminoacidico di glutammina. Si tenga presente che questo legame è formato solo dalle Diidropiridine (e non per esempio dalle Fenilalchilammine né dalle 1,5-Benzotiazepine) e non

indirizza il tropismo tissutale delle 1,4-Diidropiridine verso i canali del calcio di tipo L a livello miocardico, i quali non presentano il residuo glutammínico.

- In posizione 2, come per la posizione 3, per mancanza di spazio, non possono essere ammessi gruppi molecolari ingombranti.
- In posizione 6 possono essere presenti dei costituenti che posseggono comunque una espansione significativa, come per esempio un residuo di amminoalcol, caratteristico della Amlodipina.

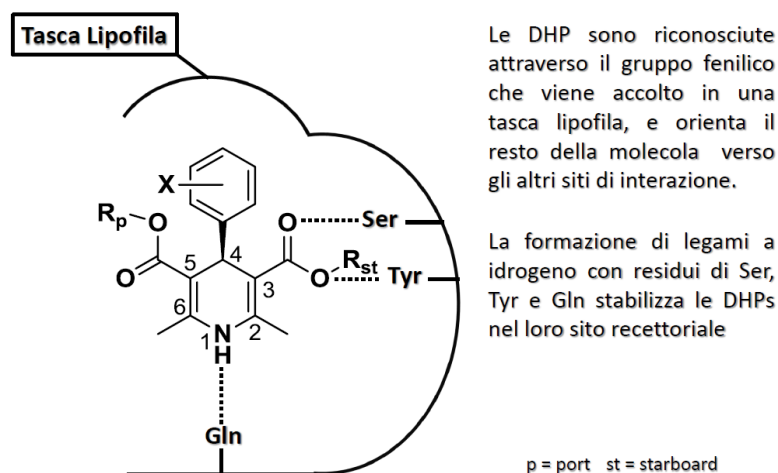


Figura 18 - DHPs: modello di interazione

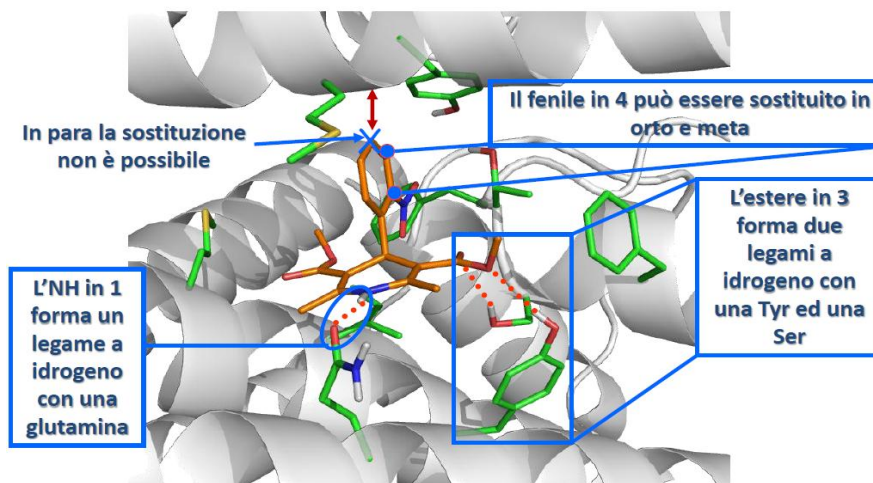


Figura 19 - DHPs: Relazioni struttura-attività

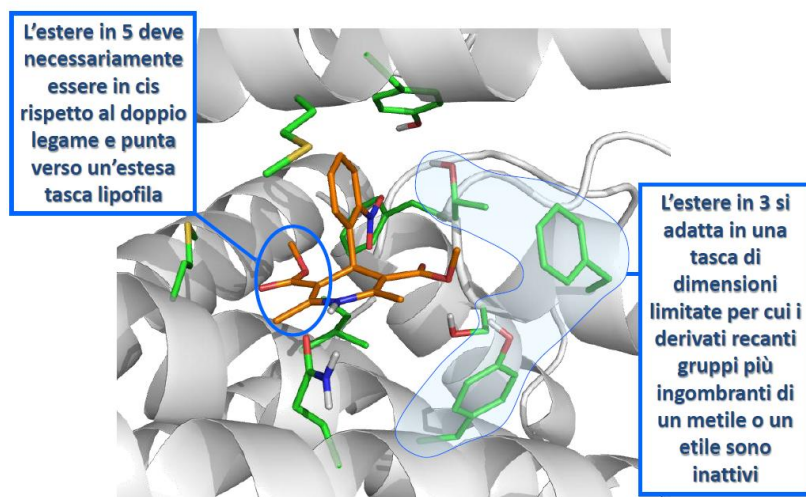


Figura 20 - DHPs: Relazioni struttura-attività

Osservando la conformazione chimica dei derivati 1,4 Diidropiridinici è importante ricordare che la parte sinistra delle molecole è orientata verso la porzione proteica, mentre quella destra verso la porzione lipidica. Questi farmaci sono pertanto particolarmente lipofili e mantengono un elevato legame con le proteine plasmatiche, permettendo così una mono somministrazione giornaliera (figure 21, 22, 23 e 24).

Inoltre, successive modifiche in posizione 5 al sostituito, hanno evidenziato come quest'ultimo, pur non essendo responsabile del legame con la parte proteica del canale, sia fondamentale per l'azione farmacologica. Si è infatti rilevato che inserendo un $-\text{NO}_2$ in posizione 5, l'effetto farmacologico passa da ipotensivo a ipertensivo.

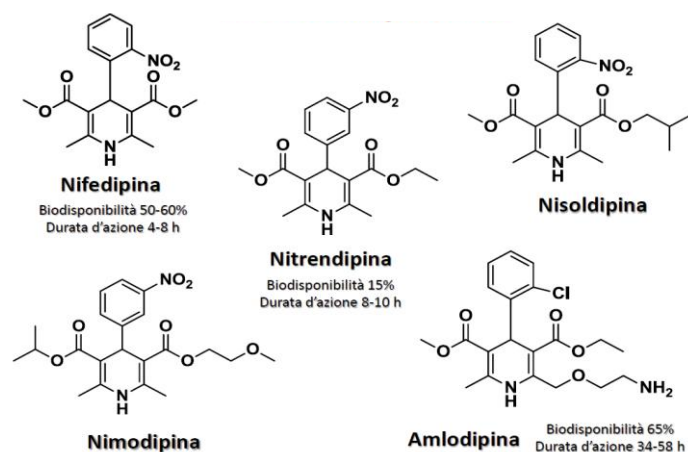


Figura 21 - 1,4-diidropiridine

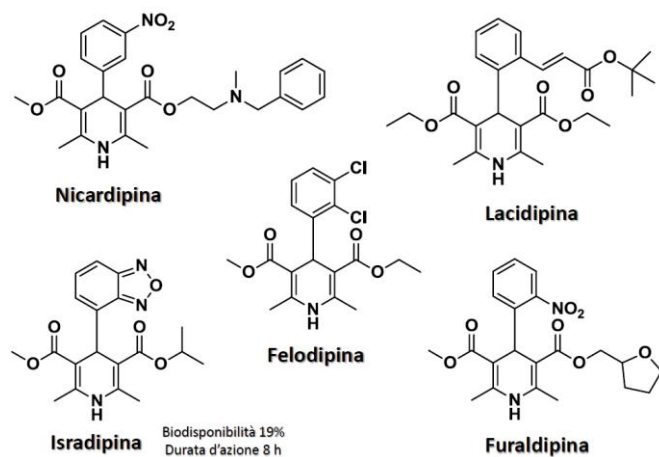


Figura 22 - 1,4-diidropiridine

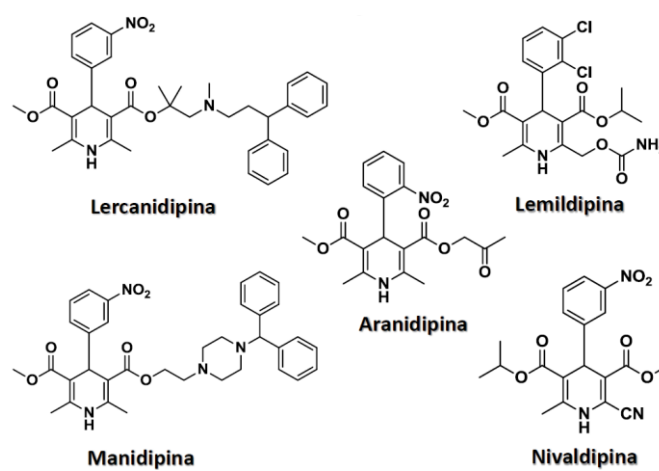


Figura 23 - 1,4-diidropiridine

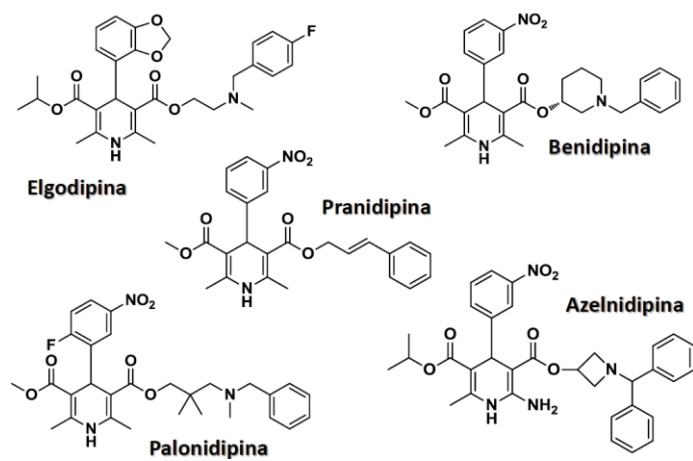


Figura 24 - 1,4-diidropiridine

b) Benzotiazepine

Le Benzotiazepine hanno un anello aromatico su cui è legato un metossile, un gruppo elettron-donatore che lo rende in parte carico negativamente. L'atomo di azoto, che nella precedente classe di farmaci formava il legame idrogeno con il residuo amminoacidico della glutammina, ha una catena basica in quanto il sito di interazione è diverso (figura 25).

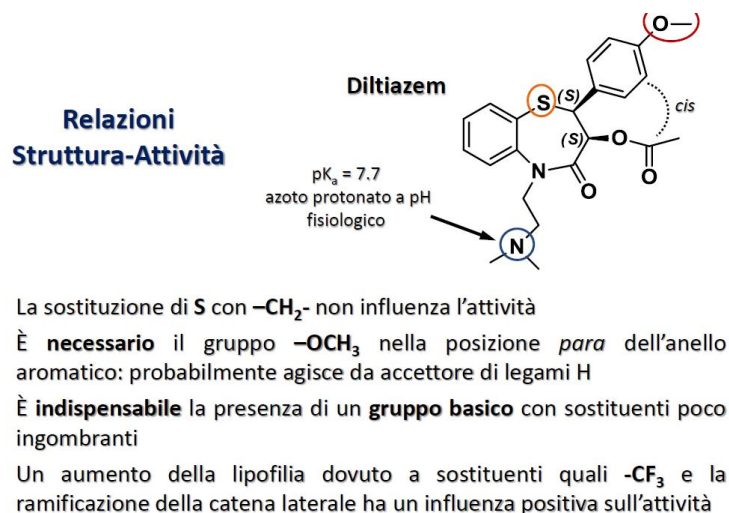


Figura 25 - Benzotiazepine

Sovrapponendo i due modelli tridimensionali di 1,4 Diidropiridine e Benzotiazepine è possibile notare che i due anelli aromatici si sovrappongono, così come le due funzioni esteree e i due atomi di azoto corrispondenti. Ciò che indirizza le Diidropiridine verso il canale del calcio vasale è l'atomo di azoto presente sul ciclo delle 1,4 Diidropiridine, assente nelle 1,5 Benzotiazepine (figura 26).

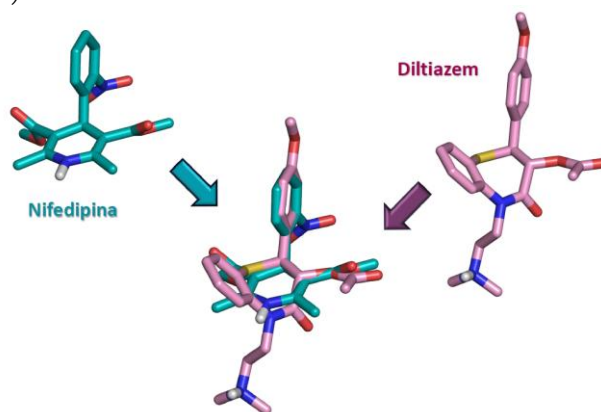


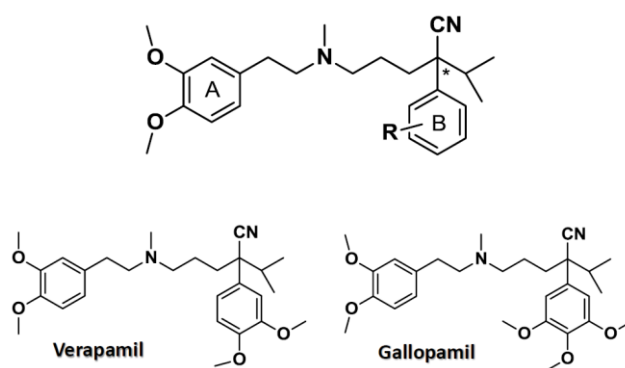
Figura 26 - DHPs e benzotiazepine

c) Fenilalchilammine

Nella composizione chimica dei farmaci di questa classe è presente una porzione lipofila; l'azoto è sostituito come nelle Benzotiazepine e ci sono due gruppi aromatici, un cianogruppo e un gruppo amminico terziario con un ingombro sterico non elevato (figure 27 e 28).

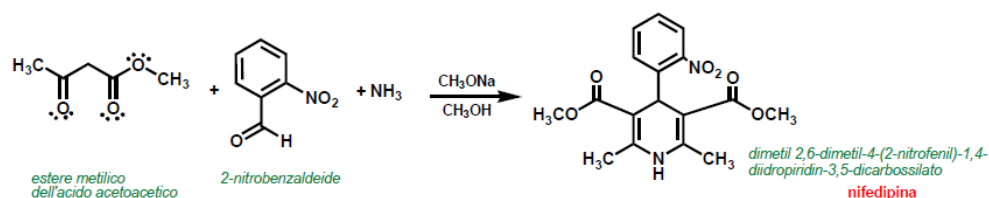
Relazioni Struttura-Attività

- L'eutomero ha configurazione S
- Essenziali per l'attività: due gruppi aromatici, il gruppo CN (o simili come CHO) e un gruppo amminico terziario
- Fondamentale la coplanarità tra il gruppo aromatico B e gruppo -CN
- La sostituzione -N-CH₃ è ottimale: gruppi più voluminosi riducono la potenza
- Variazioni della lunghezza o ramificazioni delle catene polimetileniche determina una diminuzione di attività
- Il gruppo isopropilico può essere variato fino a C₁₄
- Piccoli sostituenti elettron-attrattori sui fenili aumentano la potenza. Nell'anello A gruppi in *para* possono diminuire l'attività per ingombro sterico; nell'anello B lo stesso avviene per la posizione *orto*.

Figura 27 - Fenilalchilammine*Figura 28 - Fenilalchilammine*

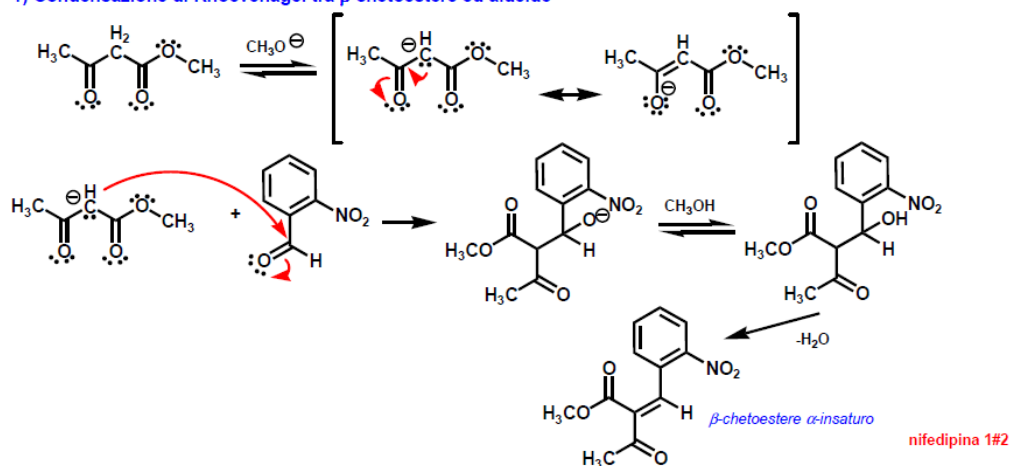
Sintesi

NIFEDIPINA



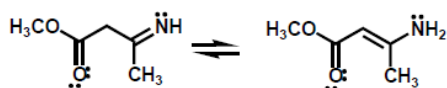
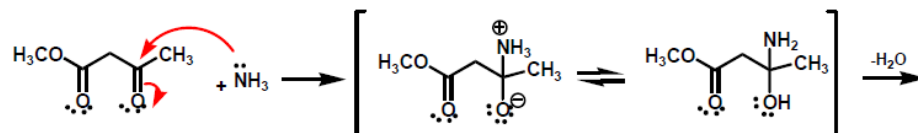
La reazione si ottiene mediante la sintesi di HANTZSCH:

1) Condensazione di Knoevenagel tra β -chetoestere ed aldeide

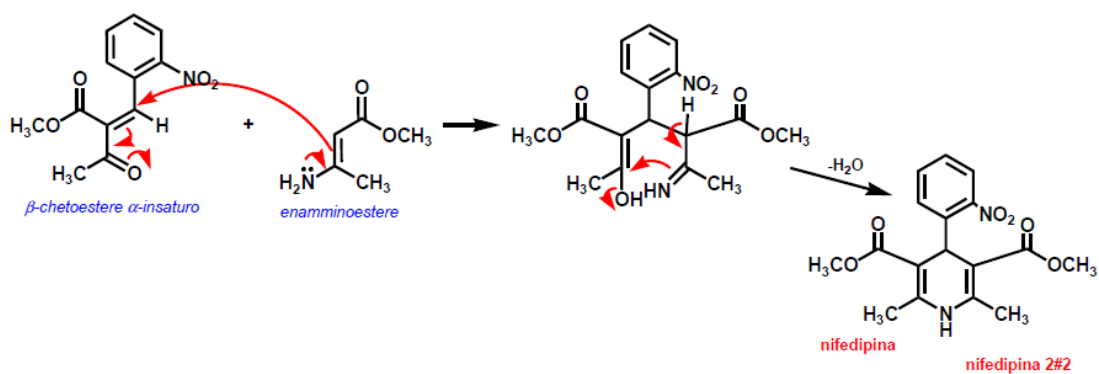


ANNOTAZIONI

NIFEDIPINA

2) Condensazione tra β -chetoestere ed ammoniac β -imminoestere

enamminoestere

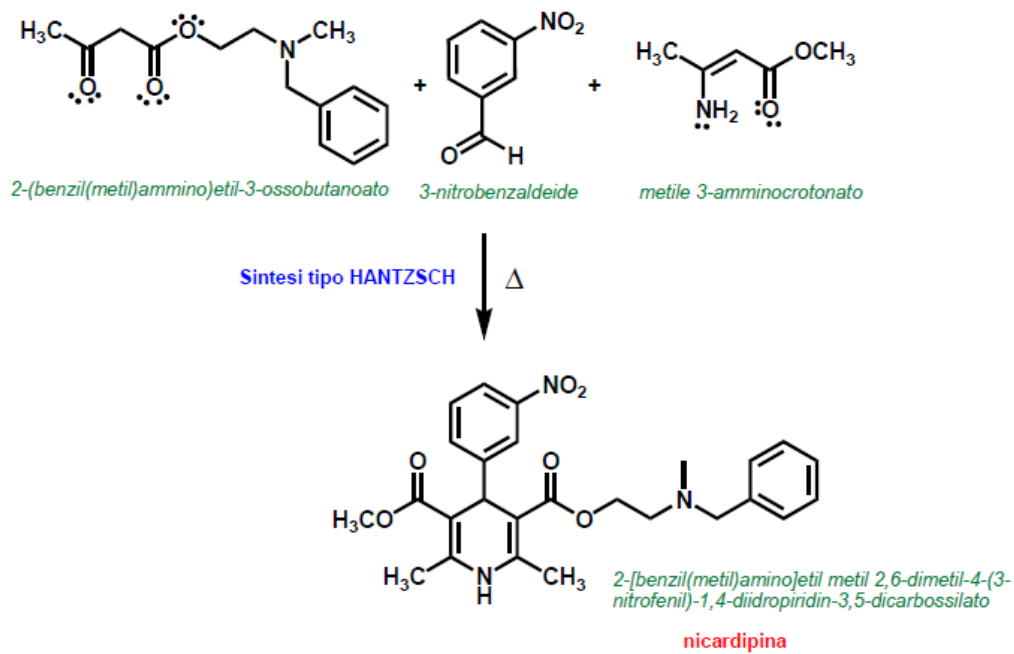
3) Condensazione tra β -chetoestere α -insaturo ed enamminoestere

nifedipina

nifedipina 2#2

ANNOTAZIONI

NICARDIPINA



ANNOTAZIONI

Capitolo Ottavo

Farmaci antiaritmici

PUNTI CHIAVE

- ✓ Il cuore è un muscolo involontario, vale a dire dotato di un automatismo funzionale. Tale caratteristica è dovuta ai tessuti di conduzione che lo innervano, capaci di generare dei potenziali d'azione e propagarli.
- ✓ Il cuore si contrae secondo un ritmo sinusale perché la frequenza è impartita dal nodo senoatriale, il quale genera impulsi nervosi ogni qual volta che i canali del sodio non a lunga tenuta raggiungono il valore del potenziale di soglia.
- ✓ L'aritmia è una patologia molto comune che insorge in seguito a un'alterazione della genesi o della conduzione dell'impulso. Questo fenomeno acquisisce rilevanza patologica quando si genera un'alterazione significativa della funzionalità cardiaca che pregiudica la corretta velocità del flusso sanguigno.
- ✓ La classificazione dei farmaci antiaritmici fu stilata da Vaughan Williams nel 1970 e si articola nel modo seguente: a) bloccanti dei canali del sodio, che, a loro volta, si suddividono in bloccanti moderato-marcati, bloccanti moderato-leggeri e bloccanti marcati; b) antagonisti β -adrenergici (β -bloccanti); c) bloccanti dei canali del potassio; d) bloccanti dei canali del calcio (calcio-antagonisti).

8.1 INTRODUZIONE

Il cuore è un muscolo involontario, vale a dire dotato di un automatismo funzionale. Tale caratteristica è dovuta ai **tessuti di conduzione** che lo innervano, conosciuti anche come tessuti avviatori, capaci di generare dei potenziali d'azione e propagarli.

I tessuti di conduzione del cuore sono (figura 1):

- 1) Nodo senoatriale (Pacemaker);
- 2) Nodo atrioventricolare;
- 3) Fascio atrioventricolare (fascio di His);
- 4) Rami destro e sinistro del fascio di His;
- 5) Fibre di Purkinje.

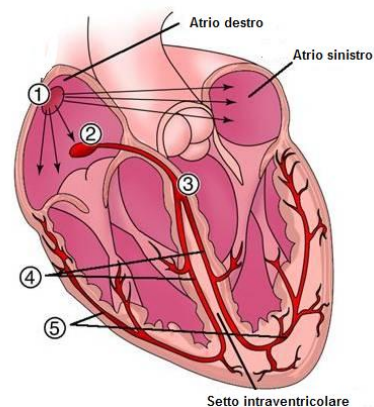


Figura 1 - Anatomia e attività elettrica del cuore

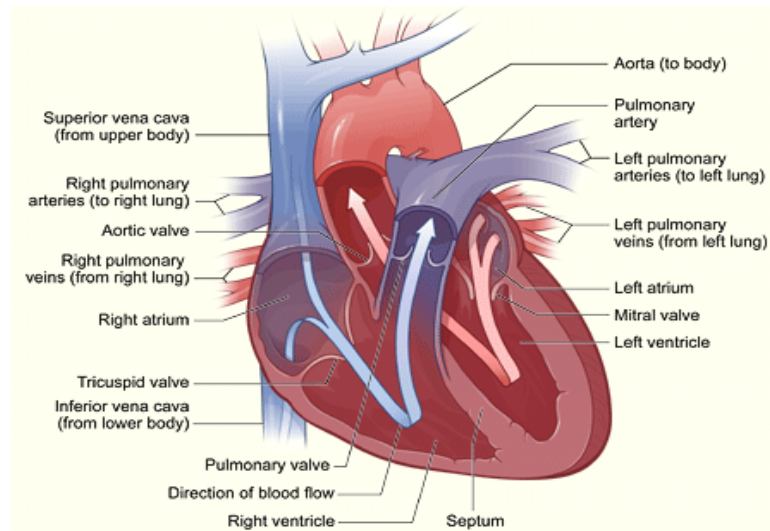


Figura 2 - Anatomia e attività elettrica del cuore

Il cuore si contrae secondo un ritmo sinusale perché la frequenza è impartita dal nodo senoatriale, il quale genera impulsi nervosi ogni qual volta i canali del sodio non a lunga tenuta raggiungono il valore del potenziale di soglia (figure 2 e 3).

La genesi del potenziale è dovuta, inizialmente, all'apertura dei canali del sodio; poi all'apertura dei canali del calcio di tipo T, che cambiano conformazione a un potenziale di membrana più negativo; infine, dall'apertura dei canali del calcio di tipo L, che hanno un valore di potenziale soglia pari a -10mV.

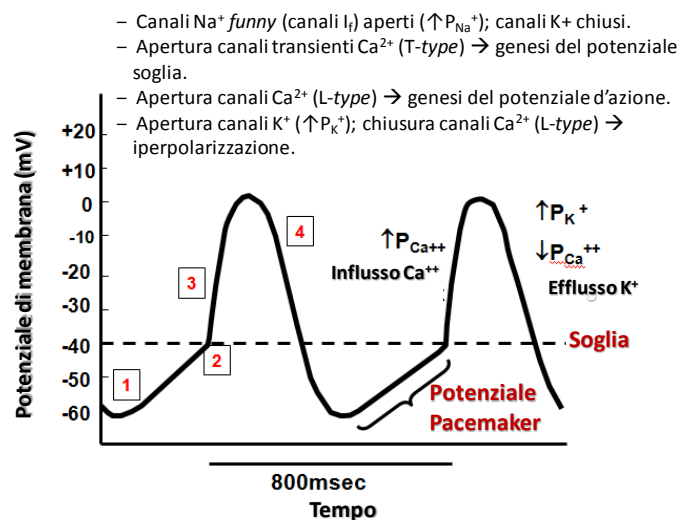


Figura 3 - Potenziale d'azione pacemaker

I canali del calcio di tipo L sono differenti rispetto agli altri (T-type) in quanto sono caratterizzati da un flusso di ioni più lento che determina una zona di isopotenziale chiamata anche *plateau*. Dal potenziale di azione del miocardiocita si evince che il *plateau*, zona di ripolarizzazione lenta, permette la contrazione isotonica e isometrica delle miofibrille cardiache. Durante questo arco di tempo, permane a livello citosolico una concentrazione di calcio che consente al cuore di contrarsi in modo da vincere le resistenze periferiche e mantenere costante il flusso sanguigno. È importante sottolineare, per meglio comprendere questo processo, che la suddetta concentrazione di calcio – entrata per apertura sia dei canali del calcio di tipo T, sia,

soprattutto, di tipo L – libera a sua volta calcio dal reticolo endoplasmatico (recettori della rianodina RyR).

La **depolarizzazione dei miocardiociti** si articola nelle seguenti fasi (figure 4 e 5):

- La **fase 0** di depolarizzazione si verifica per apertura dei canali veloci del sodio, contemporanea a quelli del calcio di tipo T;
- La **fase 1** di parziale ripolarizzazione avviene per chiusura dei canali veloci del sodio ed efflusso di ioni potassio (fase che dura poco, quindi, di scarso significato);
- La **fase 2** di ripolarizzazione lenta o di *plateau* presenta un ridotto efflusso di potassio e un lento influsso di ioni sodio e calcio (isopotenziale), in questa fase sono fondamentali i canali del calcio di tipo L;
- La **fase 3** prevede la ripolarizzazione per chiusura dei canali lenti di sodio e calcio e per apertura dei canali veloci del potassio, ripristinando in tal modo quello che è il potenziale di membrana;
- La **fase 4** è di ripristino del potenziale di riposo per azione della pompa Na^+/K^+ ATPasica.

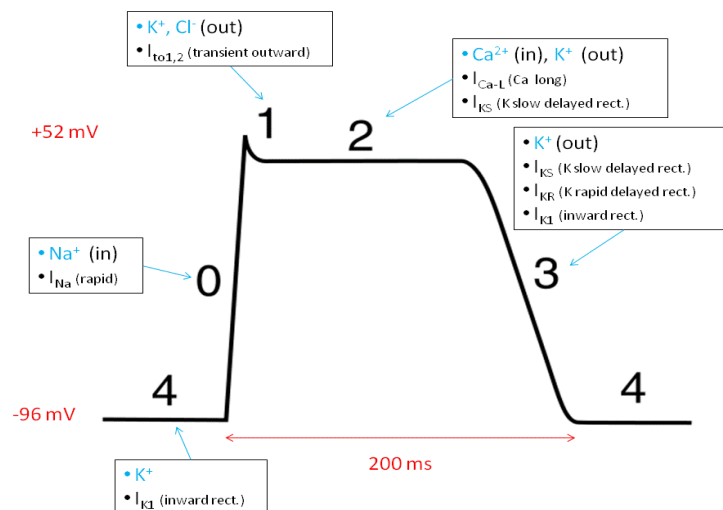


Figura 4 - Depolarizzazione dei miociti (A e V)

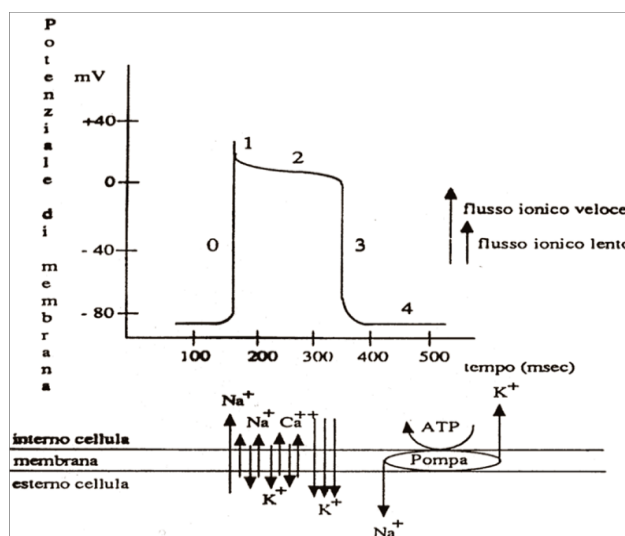


Figura 5 - Potenziale d'azione miocardico

Per monitorare il corretto funzionamento del cuore si utilizza uno strumento apposito, l'**elettrocardiografo**, che permette di osservare dall'esterno la contrazione generata da un'onda di depolarizzazione, ponendosi a varie angolazioni rispetto a quello che è il muscolo cardiaco. L'elettrocardiografo, infatti, registra un tracciato (l'**elettrocardiogramma**) che mostra la contrazione degli atri, la contrazione dei ventricoli e la loro ripolarizzazione (figure 6, 7 e 8). Conoscere l'andamento della conduzione può servire a valutare se le vie di conduzione e il meccanismo di contrazione avvengano in modo sincrono o meno. Quando le contrazioni sono sincroniche, il cuore pompa con la massima spinta il sangue nel torrente circolatorio; quando ciò non avviene, il cuore perde efficienza nella contrazione.

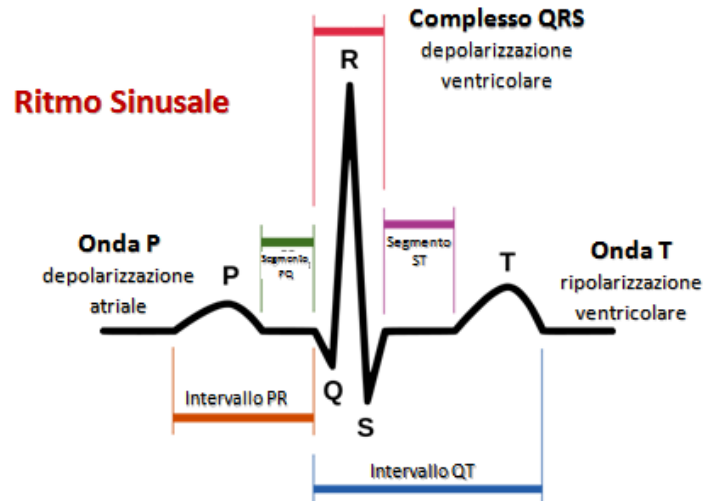


Figura 6 - L'elettrocardiogramma (ECG)

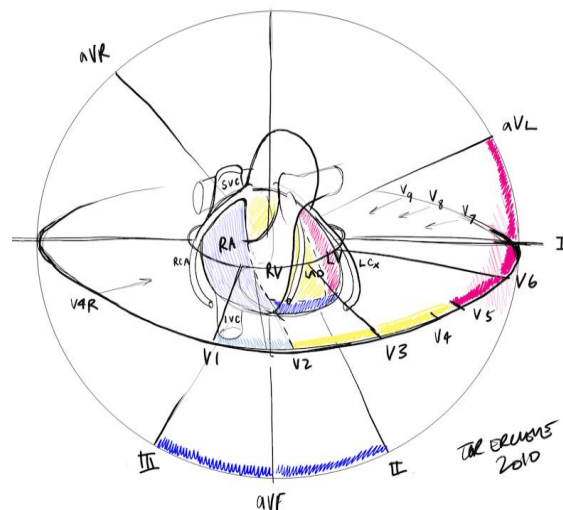


Figura 7 - L'elettrocardiogramma (ECG)

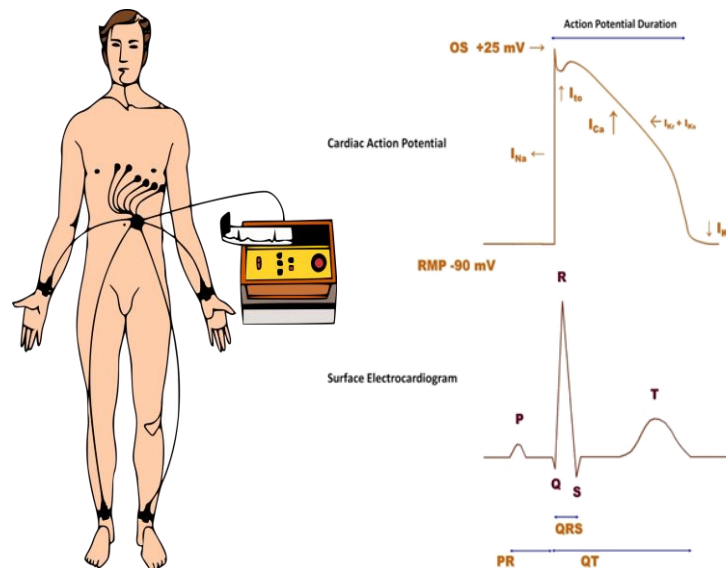


Figura 8 - L'elettrocardiogramma (ECG)

8.2 FISILOGIA DELLA CONTRAZIONE CARDIACA

Il sistema di conduzione del cuore ha un funzionamento fisiologico quando l'impulso nasce a livello del nodo seno atriale, grazie alla presenza di canali del sodio non a lunga tenuta e canali del calcio di tipo T. La concentrazione del cAMP nel nodo senoatriale è la risultante dell'equilibrio tra l'attivazione dei recettori β -adrenergici, sotto i quali vi è una proteina G_s , e quella dei recettori M_2 colinergici, sotto i quali c'è una proteina G_i . In condizioni ottimali, la frequenza cardiaca è regolata dalla cooperazione del tono adrenergico e colinergico, che può aumentare o ridursi in base alla necessità di ossigeno dell'organismo.

La contrazione atriale è data dal passaggio di corrente ionica da miofibrilla a miofibrilla attraverso i desmosomi, ossia i canali del calcio e del sodio contrapposti in maniera tale da permettere il passaggio del sodio e del calcio da una miofibrilla all'altra. Negli atri non ci sono fibre di conduzione importanti; tali fibre si concentrano nel nodo atrioventricolare. È il caso delle fibre del Purkinje, che innervano il tessuto ventricolare, e del fascio di His presente sia nella branca destra sia in quella sinistra.

La contrazione sincrona a livello dell'atrio, lenta e progressiva, non è indispensabile affinché il sangue si trasferisca dal suo interno verso il ventricolo sottostante; il ventricolo, infatti, nella decontrazione crea, a sua volta, un vuoto che richiama, per variazione di pressione, circa il 60% del sangue in esso contenuto. La contrazione atriale svolge, dunque, il compito di riempire il ventricolo della restante quota di sangue rimasta (il 40%). Questo spiega il motivo per cui un'insufficienza ventricolare è, al contrario di quella atriale, letale. L'impulso elettrico, arrivato nel nodo atrioventricolare, si incanala nelle fibre del Purkinje verso le pareti interne del ventricolo, le quali si contraggono prima di quelle esterne, in modo da mantenere la tensione sia isometrica che isotonica. Ogni qual volta si verifica un danno tissutale nell'atrio, i miocardiociti possono necrotizzarsi, rendendo alcune aree prive di conducibilità. In questi casi, gli impulsi convergenti, che arrivano in modo sincrono nel nodo atrio ventricolare, trovano un ostacolo che ne rallenta la conduzione poiché l'impulso è costretto a fare delle deviazioni. Quando, per tali ragioni, la conduzione è rallentata, gli impulsi arrivano al nodo atrioventricolare con una certa sfasatura.

È importante sottolineare che se tutti gli impulsi convergono con la stessa velocità, si ha una contrazione sincrona della muscolatura atriale, vale a dire il massimo dell'efficacia. Se, invece, un impulso si arretra lungo il suo percorso produce una contrazione solo in quella parte dell'atrio in cui gli impulsi non sono tra loro sincronici, portando a una inefficiente contrazione atriale.

Naturalmente, se questa disfunzione si verifica in un'unica via di conduzione, può essere ammortizzata; al contrario, se le vie di conduzione interessate sono diverse, sia per ragioni di tipo anatomico, sia di funzionalità miocardica, la gittata cardiaca diminuisce significativamente, causando una diminuzione della pressione sanguigna. La pressione sanguigna, essendo regolata dai barocettori aortici e carotidei, nel momento in cui subisce un decremento, induce un arco riflesso, ossia una stimolazione simpatica che aumenta la frequenza cardiaca ma, allo stesso tempo, affatica il cuore. Fintanto che questo fenomeno avviene a livello atriale, pur provocando un abbassamento del rendimento fino a un massimo del 40%, non è pericoloso per la vita; se, invece, avviene nel ventricolo, influenza in modo rilevante la funzionalità cardiaca.

8.3 ARITMIE

Le alterazioni cardiache più significative e frequenti sono le **aritmie**, le **angine** (vale a dire un non corretto apporto di sangue ai cardiomiociti) e l'**insufficienza cardiaca** (ossia l'incapacità del cuore a mantenere una forza di contrazione adeguata).

L'aritmia, parola di origine greca che significa letteralmente *privo di ritmo*, è una patologia molto comune che insorge in seguito a un'alterazione della genesi o della conduzione dell'impulso cardiaco. In altre parole, l'aritmia è un'onda di depolarizzazione che si genera al di fuori del ritmo sinusale. A livello atriale, un'aritmia è dovuta a un'alterazione di un fascio di miociti. A livello ventricolare, invece, l'aritmia è determinata da una zona ischemica, necrotica, sulla linea di conduzione, che costringe l'impulso ad "aggirare" l'ostacolo e, quindi, ad allungare il suo percorso. In tal modo, l'onda di depolarizzazione non riesce a produrre una contrazione sincrona: questa situazione è nota come **fenomeno del rientro** (figura 9).

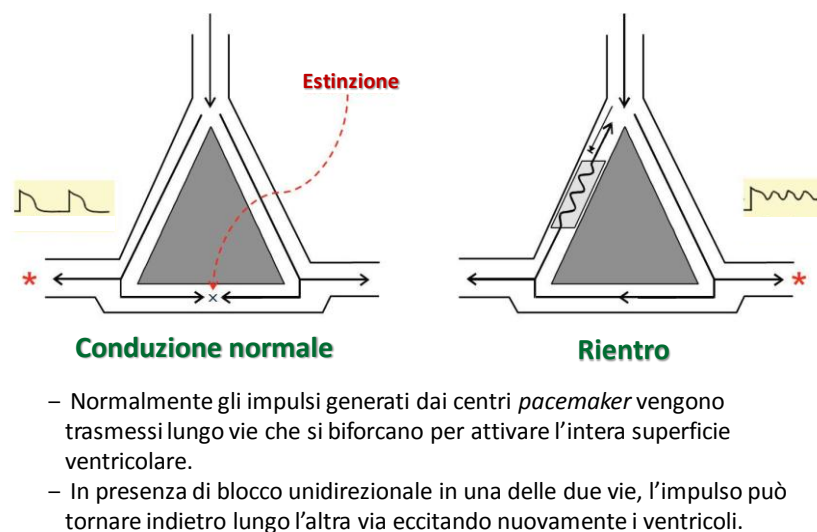


Figura 9 - Aritmie: fenomeno del rientro

Un esempio di aritmia da rientro è la sindrome di Wolf-Parkinson-White caratterizzata dalla presenza di uno o più fasci atrio-ventricolari accessori, che possono dare origine a episodi di tachicardia sporadica (figura 10).

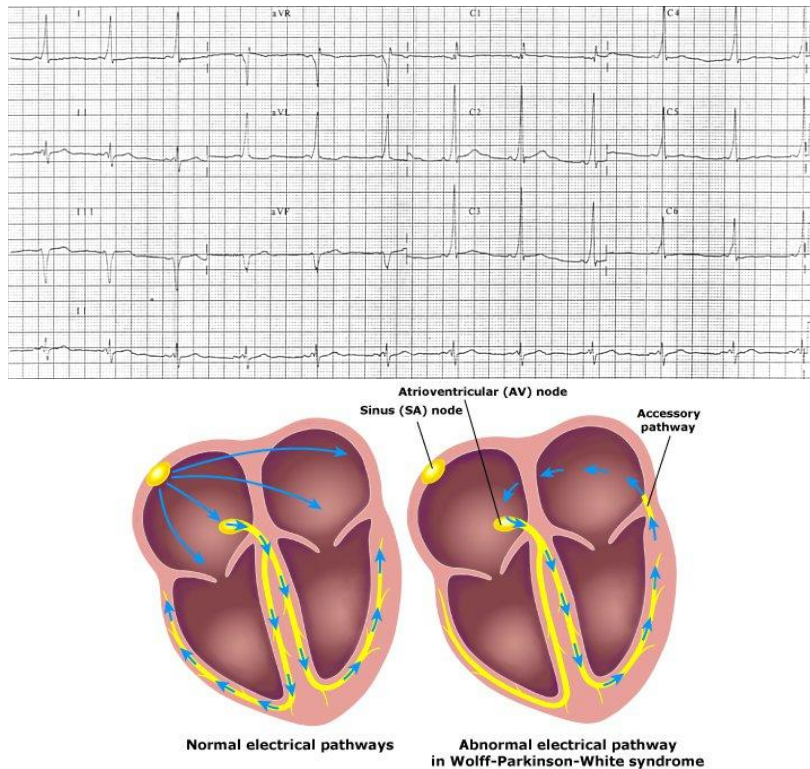


Figura 10 - *Sindrome di Wolf-Parkinson-White*

Le aritmie di bassa intensità non vengono rilevate. Il fenomeno acquisisce rilevanza patologica quando si crea un'alterazione significativa della funzionalità cardiaca che pregiudica la corretta velocità del flusso sanguigno. Un sintomo evidente di aritmia è l'aumento della frequenza cardiaca anche in condizioni di riposo.

Le aritmie possono essere distinte in:

ALTERAZIONI NELLA GENESI DELL'IMPULSO

1. **aritmie del nodo senoatriale;**
2. **aritmie ectopiche** che sviluppano spontaneamente impulsi elettrici in zone diverse da quelle pacemaker, ossia, impulsi che competono con quelli fisiologici, i cosiddetti focus ectopici.

PERTURBAZIONI NELLA CONDUZIONE DELL'IMPULSO

3. **aritmie da blocco** per alterazione anatomica;
4. **aritmie da rientro** vale a dire il blocco per morte dei miociti o per alterazione anatomica delle fibre di conduzione, quali il fascio di His, la branca destra o quella sinistra.

8.4 MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI

L'aritmia è il risultato di un'anomala attività elettrica del cuore causata da uno stimolo ectopico che non può essere eliminato. L'obiettivo terapeutico è finalizzato a rendere tale impulso ectopico subliminale, vale dire capace di generare solo fenomeni locali e non di innescare il potenziale d'azione.

I farmaci antiaritmici, a seconda della classe alla quale appartengono, agiscono sulle varie fasi del potenziale d'azione. A questo proposito è necessario ricordare che:

- nel periodo refrattario assoluto (PRA), qualsiasi stimolo ectopico, di qualsiasi intensità, non evoca nessun effetto;
- nel periodo refrattario relativo (PRR), solo uno stimolo di una certa intensità può evocare un potenziale d'azione.

L'intervento terapeutico tenta di spostare il potenziale d'azione del nodo senoatriale in modo tale che lo stimolo ectopico diventi innocuo. Per questa ragione, l'azione terapeutica si concentrerà a far cadere lo stimolo ectopico all'interno di uno dei due periodi refrattari. Questo obiettivo può essere raggiunto in vari modi, a seconda della classe di farmaci che, come detto, si sceglierà di utilizzare.

8.5 CLASSI DI FARMACI ANTIARITMICI

La classificazione dei farmaci antiaritmici fu stilata da Vaughan Williams nel 1970 e si articola nel modo seguente:

- I. Bloccanti dei canali del sodio;
 - I.a. Blocco moderato-marcato;
 - I.b. Blocco moderato-leggero;
 - I.c. Blocco marcato;
- II. Antagonisti β -adrenergici (β -bloccanti);
- III. Bloccanti dei canali del potassio;
- IV. Bloccanti dei canali del calcio (calcio-antagonisti).

I) Bloccanti dei canali del sodio

Le molecole appartenenti a questa classe agiscono sui canali del sodio voltaggio-dipendenti, responsabili della genesi del potenziale d'azione. Questi farmaci vengono anche detti **stabilizzanti di membrana** e hanno una struttura chimica che ricalca quella degli anestetici locali (si veda il capitolo quarto di questo volume).

I bloccanti dei canali del sodio interferiscono con l'ingresso dello ione durante la depolarizzazione rapida (Fase 0) aumentando il PRA. Del resto, essi legano prevalentemente il canale nello stato chiuso e inattivato, con un'azione che aumenta all'aumentare del livello di depolarizzazione e della frequenza della stimolazione cardiaca (figure 11, 12 e 13).

- Vengono detti stabilizzanti di membrana;
- Interferiscono con l'ingresso di ioni Na^+ durante la depolarizzazione rapida (Fase 0) aumentando il periodo refrattario effettivo (PRE);
- Utilizzati nelle aritmie da rientro.

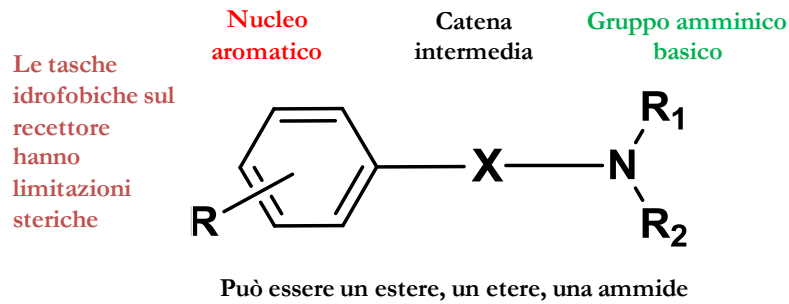
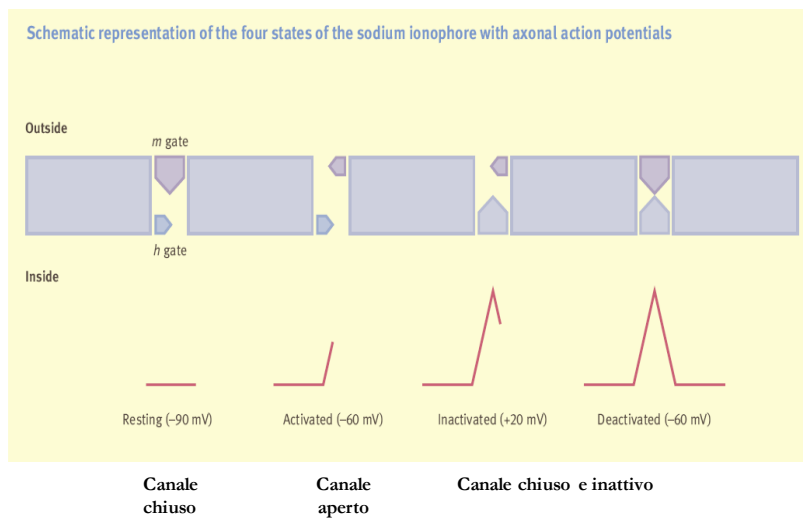


Figura 11 - Antiaritmici di Classe I



- Gli antiaritmici di classe I legano prevalentemente il canale del Na^+ nello stato chiuso e inattivato (**inibizione fasica o blocco uso-dipendente**).
- L'azione aumenta all'aumentare del livello di depolarizzazione e della frequenza della stimolazione.

Figura 12 - Antiaritmici di Classe I

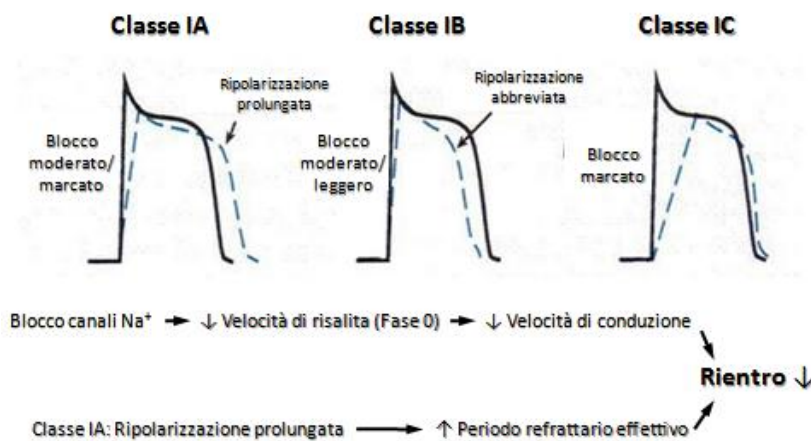


Figura 13 - Antiaritmici di Classe I: effetti sul potenziale d'azione

Questi farmaci possono essere suddivisi in base alla loro durata d'azione in:

Classe IA), farmaci responsabili di un **blocco moderato marcato** che risulta in un prolungamento della ripolarizzazione e in uno spostamento del potenziale d'azione. Le principali molecole di questa classe sono:

- la **Chinidina**, un alcaloide naturale;
- la **Procainammide**, farmaco già descritto nel capitolo quarto di questo volume; Armonizzare con l'elenco all'inizio del paragrafo
- la **Disopiramide**, che possiede un azoto protonabile, un linker (esterno) e una zona d'ingombro sterico. La funzione ammidica serve a conferire idrofilia alla molecola facilitandone l'escrezione (figure 14 e 15).

- Bloccano i canali rapidi del sodio, inibendo la fase 0 del PA
- Il blocco è considerato «moderato», in senso cinetico
- Sono inoltre bloccanti dei canali del potassio, e inibiscono quindi anche la fase 3 del PA

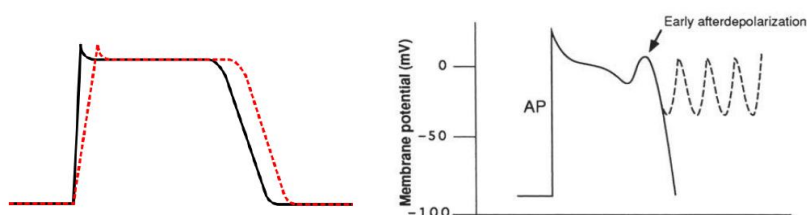


Figura 14 - Antiaritmici di Classe Ia

- Blocco moderato-marcato dei canali del Na^+ ; prolungamento dello stato refrattario per blocco di diversi tipi di canali del K^+ .

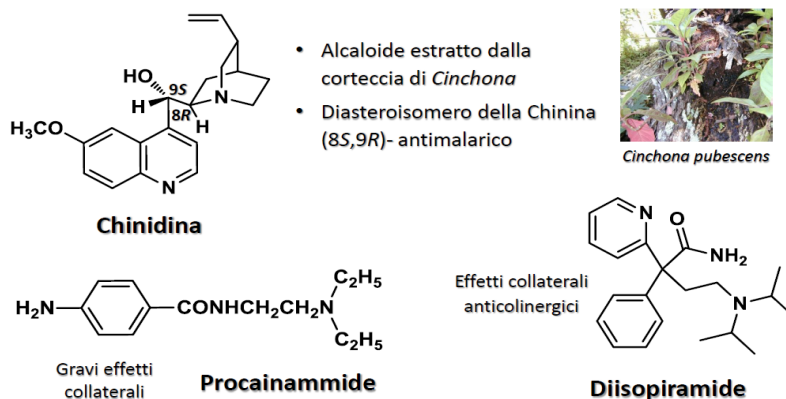


Figura 15 - Antiaritmici di Classe Ia

Classe IB), farmaci responsabili di un **blocco moderato leggero** che risulta in un accorciamento del potenziale d'azione e, quindi, della ripolarizzazione, e nella

conseguente variazione del periodo refrattario. Le principali molecole di questa classe sono:

- la **Lidocaina**, una molecola molto resistente all'idrolisi, già trattata nel capitolo quarto di questo volume;
- la **Mexiletina** presenta un ponte etero e, per questo motivo, risulta difficilmente idrolizzabile;
- la **Tocainamide**, che ha struttura simile alla Mexiletina e si distingue per la presenza di un gruppo ammidico;
- la **Fenitoina**, una molecola fortemente lipofila il cui utilizzo periferico prevede che venga somministrata sotto forma di sale di fosfonio, per impedirle di superare la Barriera Ematoencefalica (BEE). La Fenitoina ha, inoltre, il vantaggio di legarsi saldamente alle proteine plasmatiche (figure 16 e 17).

- **Impiego comune: terminazione di aritmie ventricolari da rientro (TV), in tessuti ischemici o danneggiati**
- **Impieghi secondari per la terminazione di aritmie in seguito a overdose di digitale.**
- **Il tessuto atriale è meno interessato dall'azione di questi farmaci**

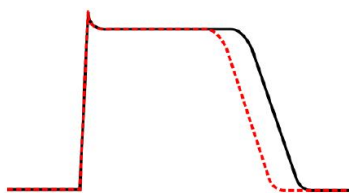
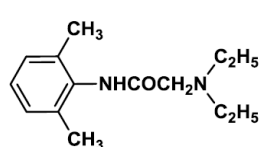


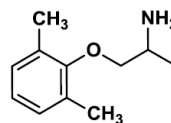
Figura 16 - Antiaritmici di Classe Ib

- **Blocco moderato-leggero dei canali del Na^+ ; poco effetto sullo stato refrattario per mancanza di blocco dei canali del K^+ .**



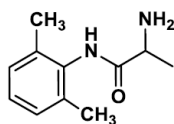
Lidocaina

Somministrata e.v.
in caso di aritmia
ventricolare

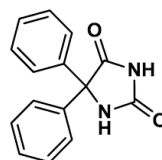


Mexiletina

Somministrata per os.



Tocainide



Fenitoina

Figura 17 - Antiaritmici di Classe Ib

Classe Ic), farmaci responsabili di un **blocco marcato** che risulta in uno spostamento del potenziale d'azione con conseguente distanziamento dei potenziali tra loro. Questi farmaci rallentano la genesi del potenziale, bloccando più stabilmente i canali del sodio voltaggio-dipendenti. Per la loro elevata lipofilia, alcune di queste molecole, possono attraversare la membrana cellulare e agire dall'interno citosolico, esercitando un blocco dei canali del potassio senza conseguenze apprezzabili sulla fase 3. Le principali molecole di questa classe sono (figure 18 e 19):

- la **Encainide** e la **Flecainide**, delle quali, osservando la loro struttura chimica, è doveroso notare il farmacoforo, dato dall'azoto protonabile, il linker e una grossa porzione lipofila;
- il **Propafenone** che presenta una funzione chetonica, quindi molto più difficile da idrolizzare.

- Presentano il binding più forte ai canali del sodio
- Non bloccano i canali del potassio → non influenzano la fase 3 del PA e non aumentano l'ERD
- Il binding dei canali del sodio avviene in modo indipendente dalla frequenza

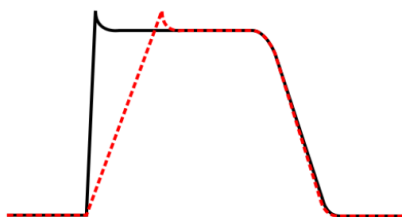


Figura 18 - Antiaritmici di Classe Ic

- Blocco marcato dei canali del Na^+ ; prolungamento dello stato refrattario per blocco dei canali del K^+ «outward rectifier».

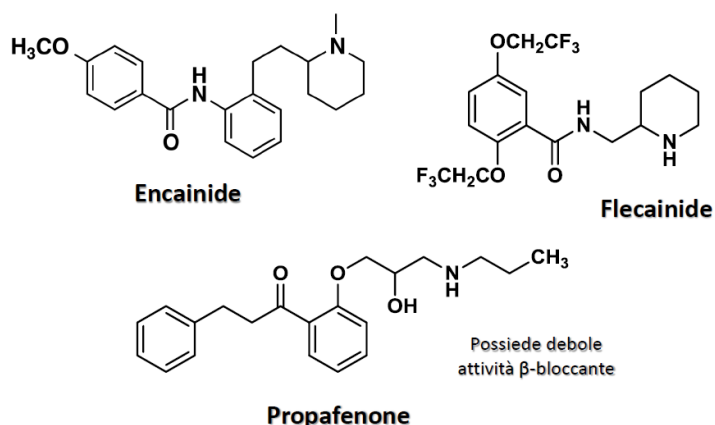


Figura 19 - Antiaritmici di Classe Ic

L'azione di questi farmaci, così come avviene per gli anestetici locali, è legata alla loro integrità molecolare in quanto devono agire in modo sistemico. Per tale ragione, è opportuna la presenza di quei gruppi funzionali che risultano difficili da idrolizzare, poiché in caso contrario, si pensi per esempio agli esteri, verrebbero idrolizzati a livello intestinale.

II) Antagonisti β -adrenergici (β -bloccanti)

La seconda classe di farmaci antiaritmici è quella degli antagonisti β -adrenergici (β -bloccanti) che agiscono variando la velocità del ritmo sinusale. In questo caso, l'apertura dei canali del calcio è mutuata dal tono β -adrenergico. Infatti, utilizzando agonisti parziali sui recettori β_1 nei tessuti avviatori diminuisce la concentrazione di cAMP e questo provocherà, da un lato un'apertura più lenta dei canali del calcio di tipo T e, dall'altro, un aumento dell'intervallo di tempo per la genesi di un altro impulso. In tal modo la frequenza si abbassa e ci saranno meno impulsi all'interno dell'unità di tempo; e alcuni di questi impulsi rientreranno nel PRA. I β -bloccanti permettono, di fatto, di ridurre, senza arrestare l'attività cardiaca, la frequenza, aumentando i tempi tra la genesi di un impulso e quello successivo (figure 20 e 21). Per l'analisi chimica delle molecole di questa classe, si rinvia al dodicesimo capitolo, dedicato ai farmaci agonisti e antagonisti adrenergici.

**Bloccano gli effetti della stimolazione adrenergica
mediata dai recettori β sul cuore**

Tessuto	Risposta	Recettore
Nodo SA	Aumento frequenza	β_1
Atrio	Aumento forza di contrazione e velocità di conduzione	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$
Nodo AV	Aumento automatismo e velocità di conduzione	β_1

Impiegati nel controllo delle aritmie sopraventricolari associate ad eccessiva stimolazione cardiaca adrenergica

Figura 20 - Antiaritmici di Classe II: β -bloccanti

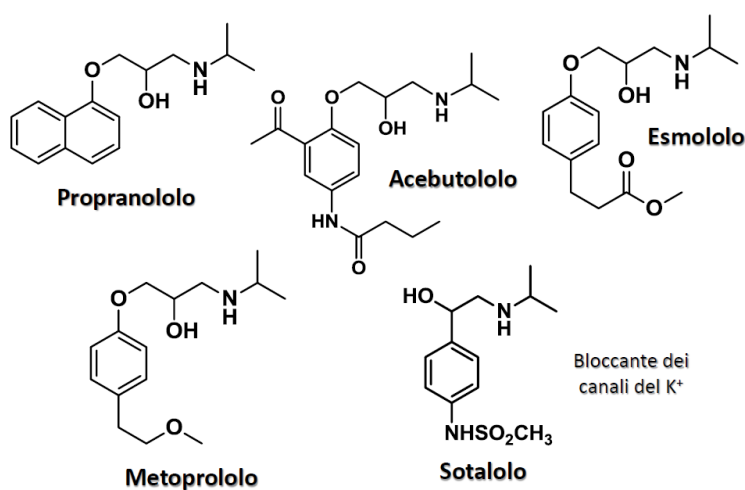


Figura 21 - Antiaritmici di Classe II: β -bloccanti

III) Bloccanti dei canali del potassio

La terza classe di farmaci antiaritmici è quella dei bloccanti dei canali del potassio che agiscono allungando il tempo di ripolarizzazione senza alterare la velocità di conduzione (figure 22, 23 e 24). I canali del potassio sono omologhi a quelli del sodio: si differenziano solo per il fatto che l'apertura avviene all'interno. Per bloccarli è necessaria una sostanza che imiti il potassio e, allo stesso tempo, sia capace di attraversare la membrana citoplasmatica. Questi farmaci possiedono, inoltre, attività secondarie su altri canali.

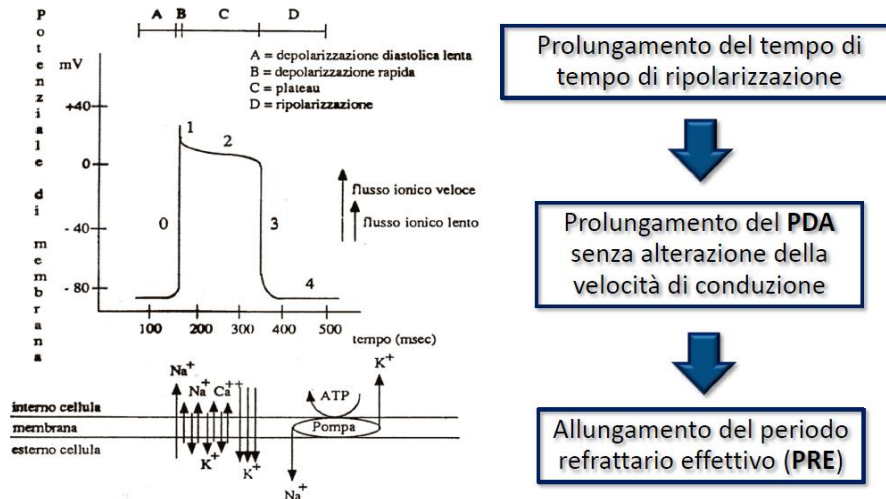


Figura 22 - Antiaritmici di Classe III: bloccanti dei canali del K^+

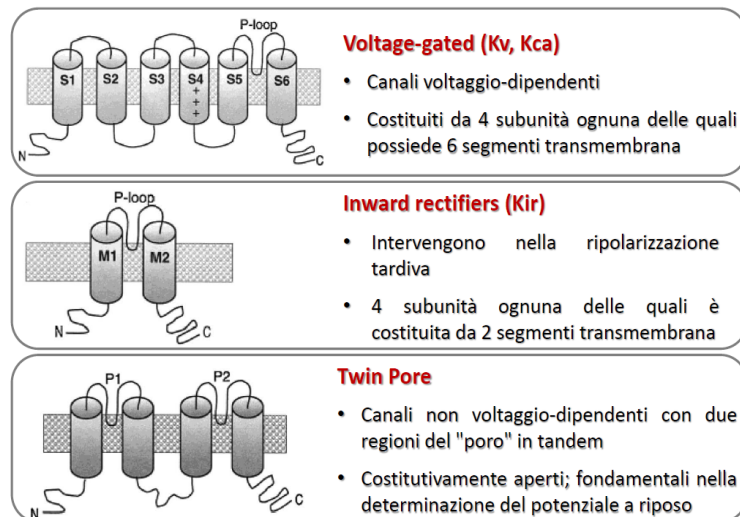


Figura 23 - Canali del potassio: classificazione

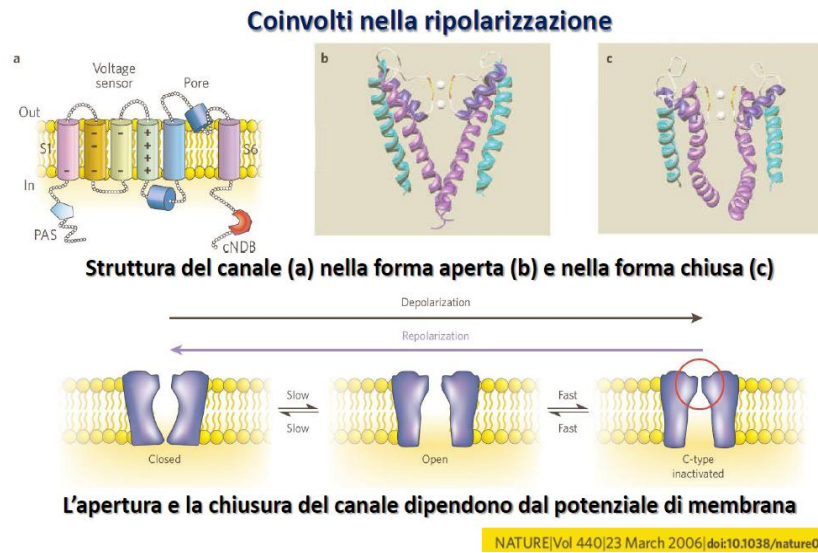
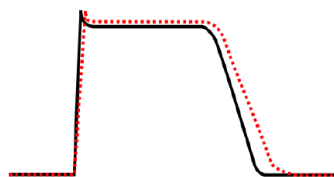


Figura 24 - Canali del K^+ hERG (*human Ether-a-go-go Related Gene*)

Appartengono a questa classe l'**Amiodarone** e il **Dronedarone** (figure 25 e 26). L'Amiodarone, strutturalmente molto simile a un bloccante stabile del canale del sodio, è dotato di una spiccata lipofilia che ne permette l'attraversamento della membrana cellulare bloccando, dall'interno, i canali del potassio. Questa molecola, tuttavia, ha degli atomi di iodio legati all'anello aromatico che interferiscono con gli ormoni tiroidei. L'Amiodarone è stato la base per lo sviluppo del Dronedarone, il quale, rispetto al suo precursore, non avendo atomi di iodio, risulta leggermente più lipofilo e possiede una funzione metansolfonammidica ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}-$).

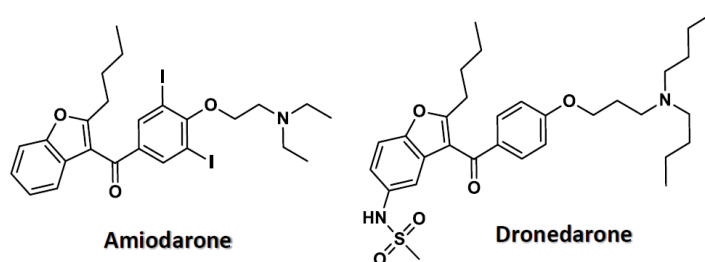
Appartengono a questa classe anche altri farmaci, tra cui si ricordano, l'**Ivabradina**, la **Zatebradina** e la **Cilobradina** (figura 27).

- Effetto predominante sulla corrente I_{kr}
- Possiedono effetti secondari su altri canali

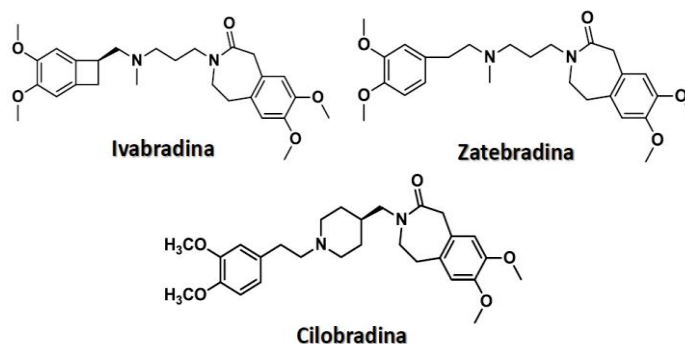


Effetto comune: prolungamento del PA e del periodo refrattario

Figura 25 - Antiaritmici di Classe III: bloccanti dei canali del K^+



- L'amiodarone presenta spiccata tossicità polmonare e tiroidea
- Il **dronedarone (D)** blocca anche i VOC del Na^+ e i canali L-type del Ca^{2+} e ha **ridotti effetti tossici** rispetto all'amiodarone
- Utilizzo limitato in presenza di insufficienza cardiaca grave (classe IV)

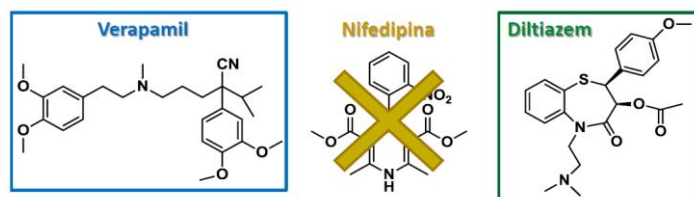
Figura 26 - Antiaritmici di Classe III: bloccanti dei canali del K^+ 

**Blocco della corrente I_f (*inward funny*) di
ripolarizzazione spontanea nel nodo SA**

Figura 27 - Antiaritmici di Classe III: bloccanti dei canali del K^+

IV) Bloccanti dei canali del calcio (calcio-antagonisti)

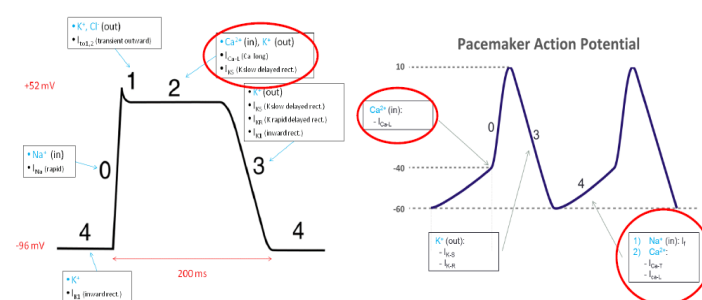
La quarta classe di farmaci antiaritmici è quella dei bloccanti dei canali del calcio (calcio antagonisti), i quali sono selettivi per i canali del calcio espressi nel tessuto avvitatore cardiaco. L'effetto di questi farmaci si esplica maggiormente a livello del nodo atrioventricolare, laddove la conduzione dell'impulso è direttamente dipendente dalla conducibilità del calcio. Per ovvie ragioni, questi farmaci riducono la durata del *plateau*, distanziando tra loro i picchi del potenziale d'azione. Appartengono a questa classe le **1,5 Benzotiazepine** e le **Fenilalchilammine**, che si caratterizzano per la loro selettività verso i canali del calcio di tipo L nodali (figure 28, 29 e 30).

**Effetti sul Ritmo Cardiaco**

	Verapamil	Nifedipina	Diltiazem
<u>Conduzione nodo AV</u>	↓↓	0	↓
<u>Periodo Refrattario nodo AV</u>	↑↓	0	↑↓
<u>Intervallo PR</u>	↑	0	↑
<u>Intervallo AH</u>	↑	0	↓

↑ = Aumento ↓ = Diminuzione ↑↓ = Effetto Variabile 0 = Nessun Effetto

Figura 28 - Antiarritmici di Classe IV: Ca^{2+} antagonisti



- L'effetto principale è sulla conduzione al nodo AV
- Il nodo SA è meno interessato

Figura 29 - Antiarritmici di Classe IV: bloccanti dei canali del Ca^{2+}

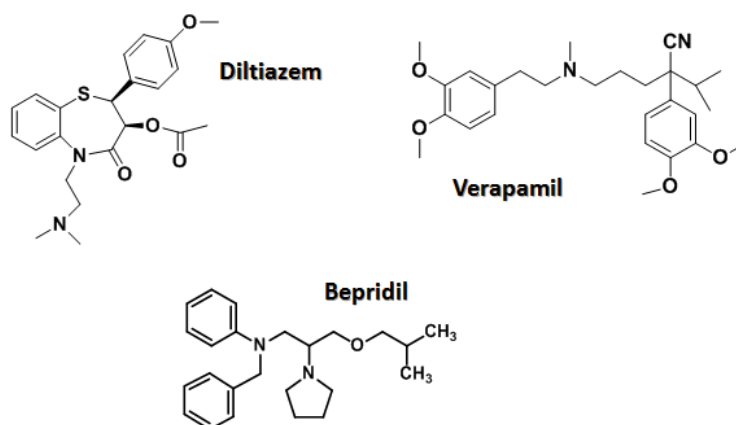
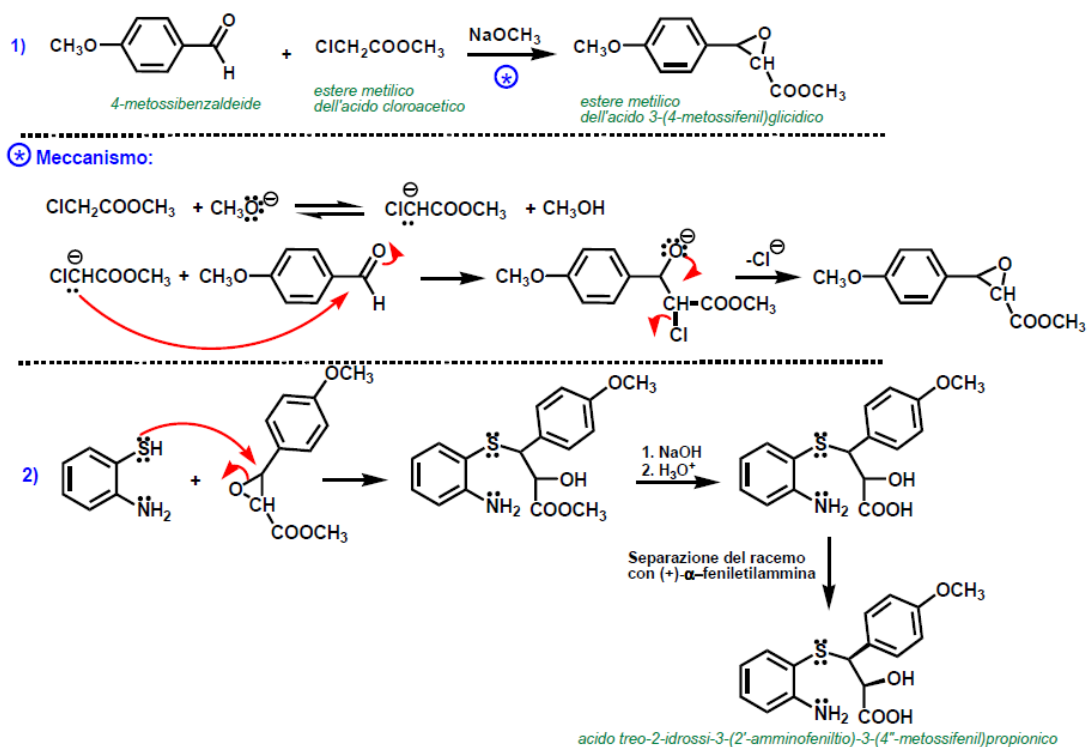


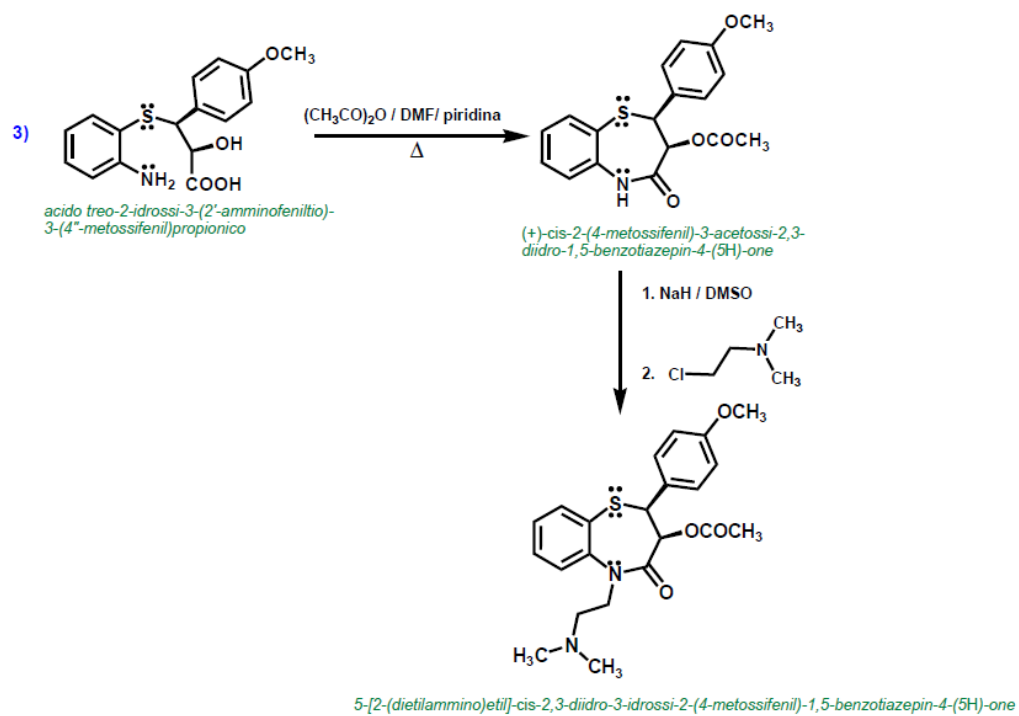
Figura 30 - Antiarritmici di Classe IV: bloccanti dei canali del Ca^{2+}

DILTIAZEM



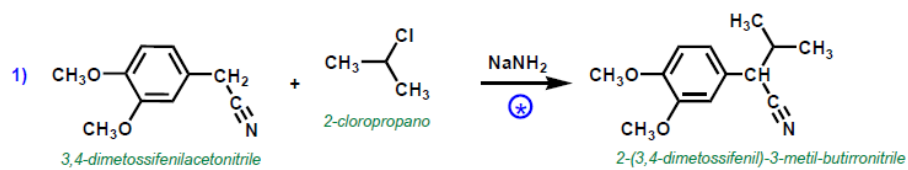
ANNOTAZIONI

DILTIAZEM

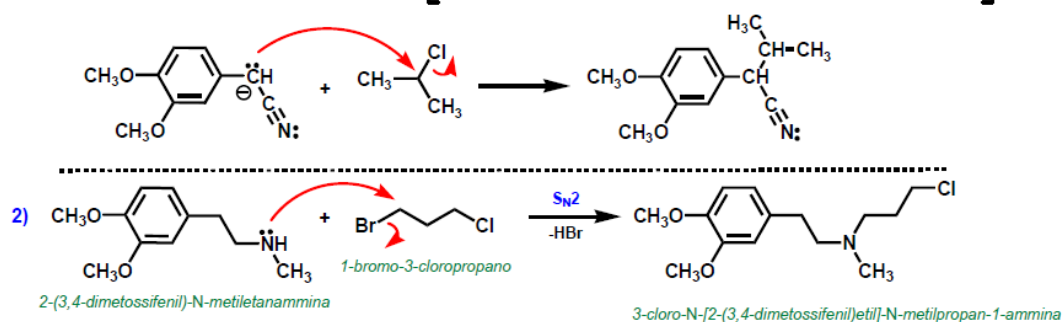
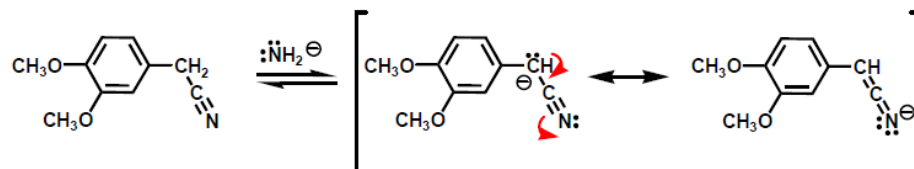


ANNOTAZIONI

VERAPAMIL

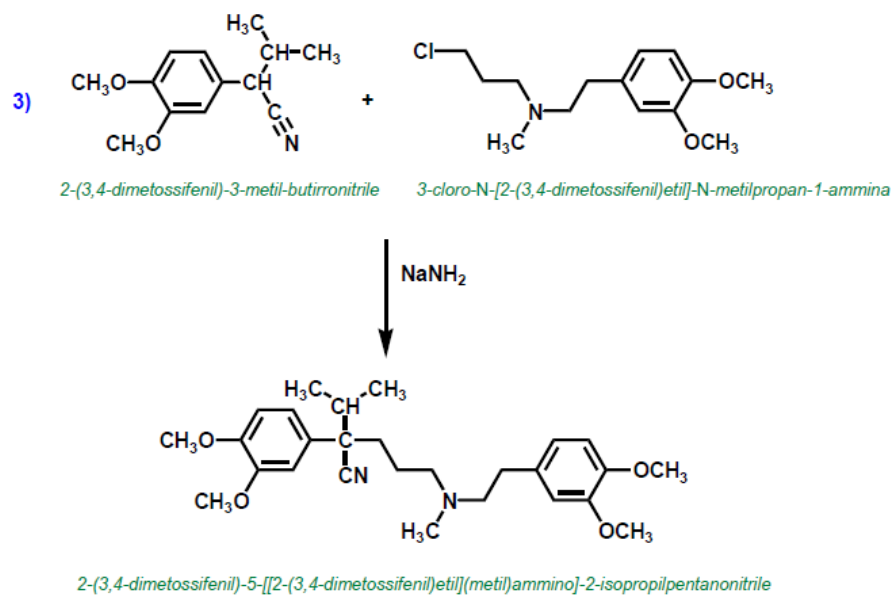


⊛ Meccanismo:



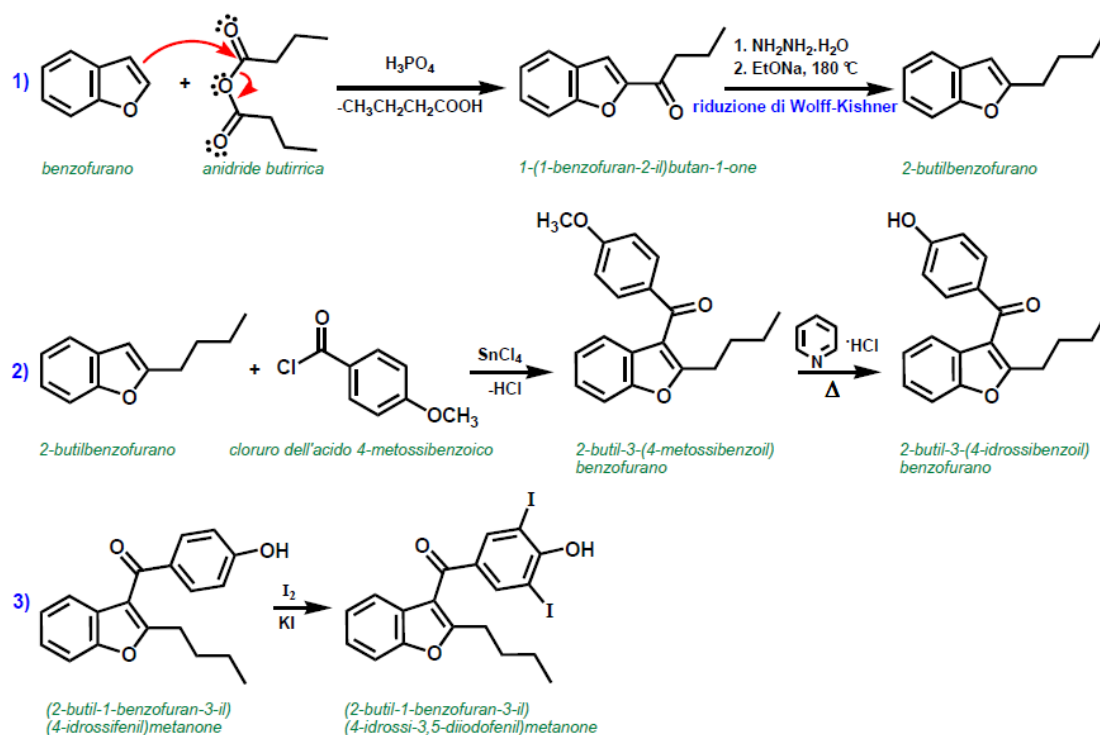
ANNOTAZIONI

VERAPAMIL



ANNOTAZIONI

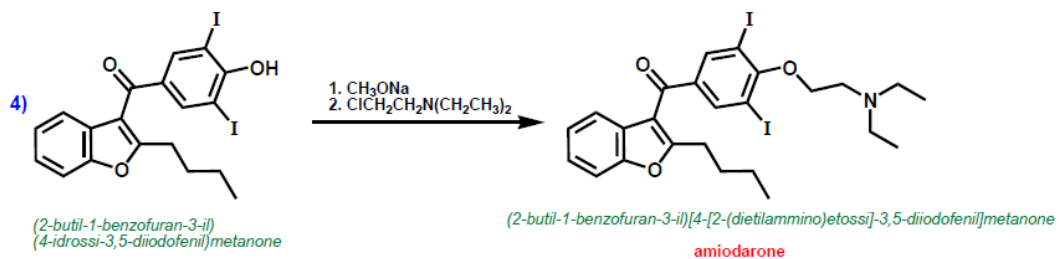
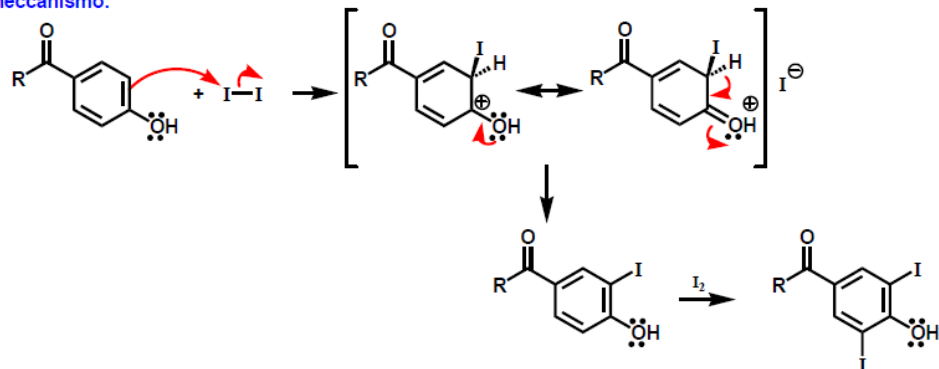
AMIODARONE



ANNOTAZIONI

AMIODARONE

Meccanismo:



ANNOTAZIONI

Capitolo Nono

Farmaci usati nello scompenso cardiaco

PUNTI CHIAVE

- ✓ L'insufficienza cardiaca è una patologia che si verifica quando le miofibrille cardiache esprimono performance ridotte, ossia non sono in grado di garantire una normale contrazione isometrica e isotonica.
- ✓ L'approccio terapeutico più diffuso per la cura dell'insufficienza cardiaca è legato alla somministrazione di farmaci inotropi positivi. Appartengono a questa classe le seguenti sostanze: i glicosidi cardiaci (digitalici); gli inibitori delle fosfodiesterasi; i sensibilizzanti delle miofibrille al calcio; gli agonisti adrenergici; i β -bloccanti; i farmaci antipertensivi.
- ✓ Tra i farmaci inotropi positivi, i più usati sono i glicosidi cardioattivi, sostanze di origine naturale estratte dalle foglie di *Digitalis Purpurea* o *Digitalis Lanata*.
- ✓ L'attività terapeutica dei glicosidi cardioattivi si esplica attraverso un blocco parziale della pompa Na^+/K^+ ATPasi.

9.1 INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca è una patologia che si verifica quando le miofibrille cardiache esprimono performance ridotte, ossia non sono in grado di garantire una normale contrazione isometrica e isotonica. L'insufficienza cardiaca provoca, dunque, una riduzione patologica della gittata cardiaca che, a sua volta, riduce la pressione del sangue. Ciò avviene perché la pressione sanguigna è la risultante di suddetta gittata e delle resistenze periferiche (figure 1 e 2).

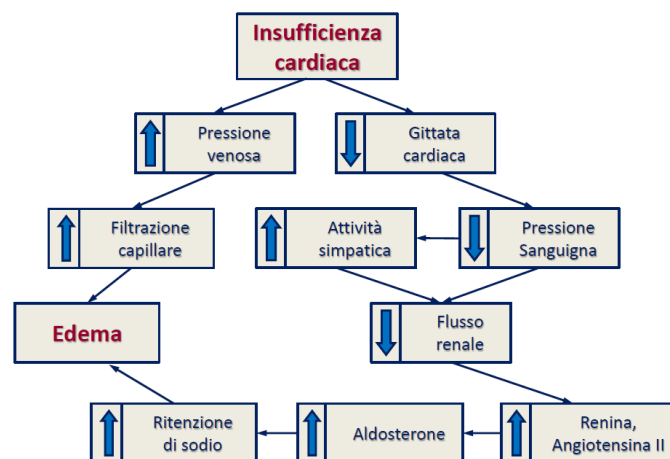


Figura 1 - Insufficienza cardiaca: patogenesi

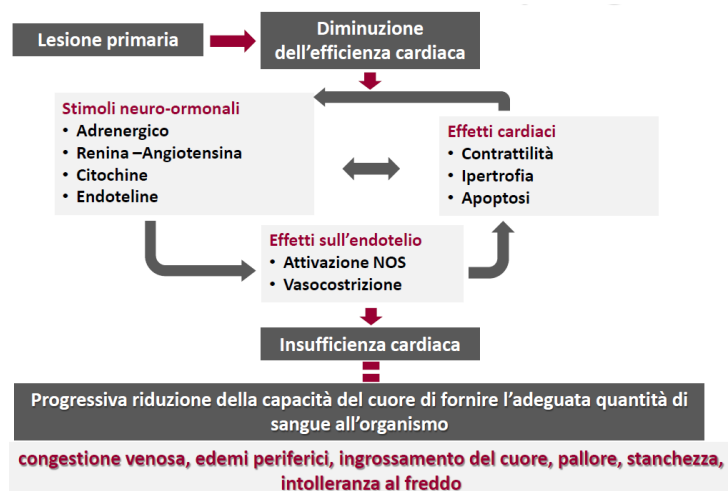


Figura 2 - Insufficienza cardiaca: eziopatogenesi

Durante un'insufficienza cardiaca, i barocettori aortico e carotideo percepiscono il calo pressorio e trasmettono un segnale al sistema nervoso centrale (SNC), facendo scattare nel centro vasomotorio centrale un arco riflesso. Il calo della pressione del sangue può essere, infatti, riequilibrato solo dall'incremento della gittata e, di conseguenza, della frequenza. Per aumentare la frequenza è necessario un segnale di tipo simpatico che attivi i recettori β_1 (localizzati nel nodo senoatriale), i quali determinano un aumento di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) e della frequenza.

Il calo pressorio indotto dall'insufficienza cardiaca è registrato anche a livello renale, dove si ha una riduzione della filtrazione glomerulare che provoca l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'aldosterone è un ormone che stimola la trascrizione di una porzione di DNA codificata per una proteina assemblata nei ribosomi delle cellule che rivestono le pareti dell'endotelio renale. Queste proteine sono canali del sodio che permettono – aumentando il recupero di sodio e, quindi, di cloruro di sodio e acqua – di incrementare la volemia imponendo al cuore uno sforzo maggiore poiché sarà costretto a pompare una maggiore quantità di sangue.

L'insufficienza cardiaca crea, pertanto, una situazione di aggravio sul muscolo cardiaco in quanto, a causa dell'aumento di frequenza e di volemia, si riduce l'intervallo di tempo tra una contrazione e l'altra e, dunque, anche i tempi di recupero. La riduzione della pressione arteriosa, data dall'insufficienza cardiaca, può infine portare anche allo sviluppo di edemi.

9.2 MECCANISMI DELLA CONTRAZIONE CARDIACA

L'insufficienza cardiaca, come ricordato nel paragrafo precedente, provoca un decremento della capacità di pompaggio del cuore: la gittata si riduce a causa dell'inefficiente contrazione dovuta all'incapacità delle miofibrille di garantire, per un certo periodo, la contrazione isometrica e isotonica. Tale contrazione è legata, da un punto di vista miocitico, alla concentrazione di calcio nel citosol: il tessuto contrattile aumenta il grado di contrazione alla presenza di una certa quota citosolica di calcio che provoca prima una contrazione isotonica, e poi, dopo il massimo accorciamento del sarcomero, una contrazione isometrica.

Fin quando la concentrazione di calcio rimane all'interno del range di valori definiti, la contrazione isometrica si mantiene per un tempo maggiore, inducendo un incremento della pressione sanguigna. Per tale ragione, il grado di efficienza della contrazione è dipendente dalla concentrazione di calcio, ossia dal corretto funzionamento dei canali del calcio voltaggio-dipendenti (VOC), che permettono l'ingresso del catione a un valore di potenziale pari a -10 mV. Contestualmente, l'ingresso del catione determina la liberazione di un'ulteriore quota di calcio dai depositi intracellulari del reticolo sarcoplasmatico (figure 3 e 4).

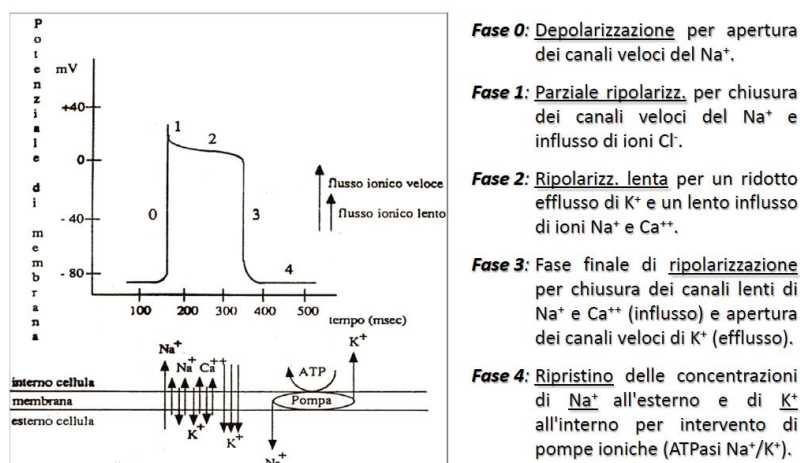


Figura 3 - Potenziale d'azione cardiaco

Accoppiamento eccitazione-contrazione

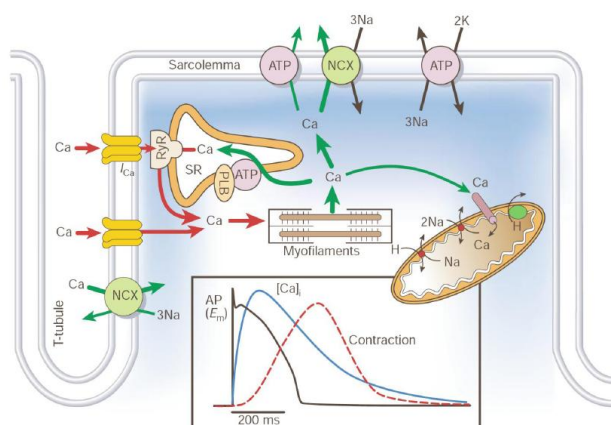


Figura 4 - Origine del battito cardiaco

La cellula per riequilibrare il suo stato di omeostasi recupera le quote di calcio nel citosol in parte attraverso il reticolo sarcoplasmatico, e in parte attraverso l'antiporto $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Questo antiporto, già discusso nel capitolo quinto di questo volume, è costituito da una pompa elettrogenica che espelle un atomo di calcio e internalizza tre atomi di sodio. A sua volta, il sodio è espulso da una pompa sodio potassio ATPasi (Na^+/K^+ ATPasi) che richiede ATP per il suo funzionamento.

In una condizione di scompenso cardiaco, per poter garantire nuovamente una gittata cardiaca ottimale, occorre mantenere per un tempo più lungo la quota di calcio nel citosol in modo da riottenere una contrazione isometrica e isotonica. Affinché ciò avvenga, è opportuno modificare i meccanismi che permettono alla cellula di mantenere una concentrazione di calcio in una condizione di omeostasi. Non essendo possibile controllare né l'attività del reticolo sarcoplasmatico, né l'antiporto $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, poiché funziona in base a un gradiente elettrogenico, si modula il funzionamento della pompa Na^+/K^+ ATPasi senza bloccarla giacché si provocherebbe, altrimenti, eccitotossicità cellulare.

La pompa Na^+/K^+ ATPasi, consumando energia (ATP), è deputata ad allontanare sodio e internalizzare potassio, aumentando la velocità dell'antiporto $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Se la pompa ha un sito in cui si lega l'ATP, è possibile utilizzare dei modulatori allosterici che rallentano del 20-30% l'attività della pompa Na^+/K^+ ATPasi: in questo modo aumenta la concentrazione di sodio e si blocca, per la variazione di gradienti elettrogenici, l'antiporto $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Il catione calcio verrà, quindi, estruso con una velocità inferiore e permarrà a livello citosolico per un tempo maggiore, garantendo quella contrazione isometrica e isotonica necessaria per aumentare la gittata cardiaca e la pressione arteriosa.

9.3 APPROCCI TERAPEUTICI

L'approccio terapeutico più diffuso per la cura dell'insufficienza cardiaca è legato alla somministrazione di farmaci inotropi positivi (dove il termine *inotropo* sta a significare l'aumento della forza di contrazione).

Appartengono a questa classe le seguenti sostanze (figure 5 e 6):

1. glicosidi cardioattivi (digitalici)
2. inibitori delle fosfodiesterasi
3. sensibilizzatori delle miofibrille al calcio (sostanze che migliorano l'adesione del calcio con i siti delle miofibrille muscolari)
4. agonisti adrenergici

Inoltre, ci sono poi altre classi di farmaci, come i **β -bloccanti** e i **farmaci antipertensivi**, che sono funzionali al trattamento dell'insufficienza cardiaca in relazione ai meccanismi compensativi.

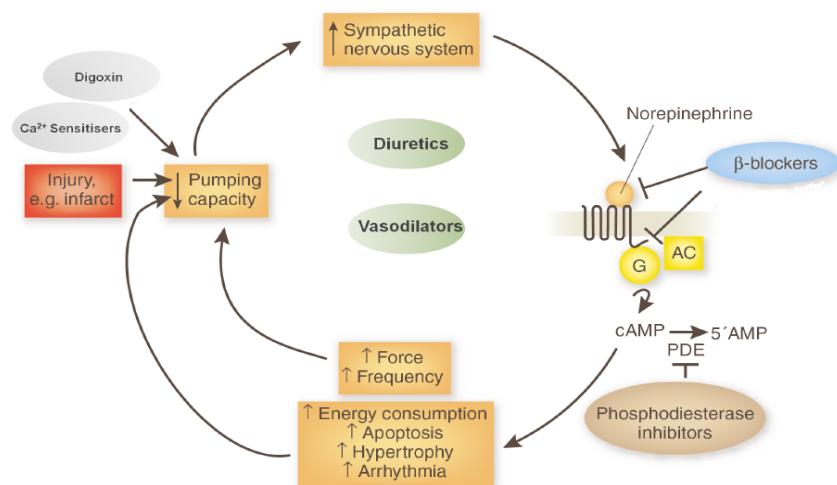


Figura 5 - Insufficienza cardiaca: farmaci

1. Farmaci inotropi positivi

- Glicosidi cardiaci
- Inibitori fosfodiesterasi
- Sensibilizzanti delle miofibrille al calcio
- Agonisti adrenergici

2. Beta-bloccanti

3. Farmaci antiipertensivi

- Vasodilatatori (Nitrati, Idralazina)
- Diuretici
- ACE inibitori
- Antagonisti del recettore dell'angiotensina

Figura 6 - Insufficienza cardiaca: farmaci

9.4 GLICOSIDI CARDIOATTIVI

I glicosidi cardioattivi sono sostanze di origine naturale estratte dalle foglie di *Digitalis Purpurea* o *Digitalis Lanata* – per questo motivo sono conosciuti anche come *digitalici* – e sono utilizzati sia a scopo curativo, sia come veleni di elevata efficacia (figura 7). Il meccanismo d'azione di questi farmaci, pur essendo sul mercato da numerosi anni, è stato scoperto solo nel 1957 da Jens Christian Skou, premio Nobel per la chimica nel 1997 (figura 8).



Digitalis purpurea



Digitalis lanata



Strophantus kombe

Importante classe di farmaci di origine naturale utilizzati sin dal 1500 a.C. sia come farmaci che come veleni: elevata efficacia ma alta tossicità. Rappresentano una delle più importanti classi di farmaci per il trattamento dell'insufficienza cardiaca.

Figura 7 - Glicosidi cardioattivi

Inibizione della... Pompa sodio-potassio (Na^+/K^+ -ATPasi)

Scoperta nel 1957 da Jens Christian Skou
(Premio Nobel per la Chimica nel 1997)



Schatzmann, H. J.

The mechanism of action of cardiac glycosides.

Schweiz. Arch. Tierheilkd **1966**, *12*, 675–681.

Figura 8 - Glicosidi cardioattivi: meccanismo d'azione

I glicosidi cardioattivi, come detto nel paragrafo precedente, bloccano la pompa Na^+/K^+ ATPasi, il cui funzionamento è spiegato nella figura 9. Il modo più opportuno per bloccarla è stabilizzare la conformazione E_2P , nella quale la pompa è pronta per espellere il sodio e legare il potassio. Per ottenere questo risultato, è necessaria una sostanza che si leghi a un sito allosterico, stabilizzando la conformazione E_2P . Viene così ridotta l'efficienza della pompa, provocando un aumento della gittata, conseguente a un incremento della concentrazione di calcio, il quale è responsabile della maggiore contrattilità cardiaca.

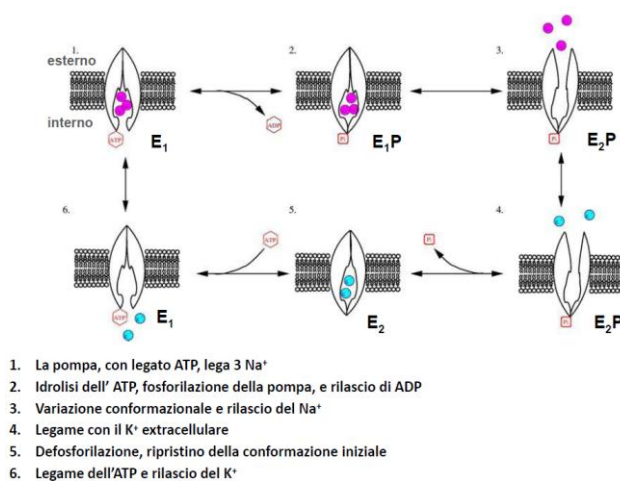
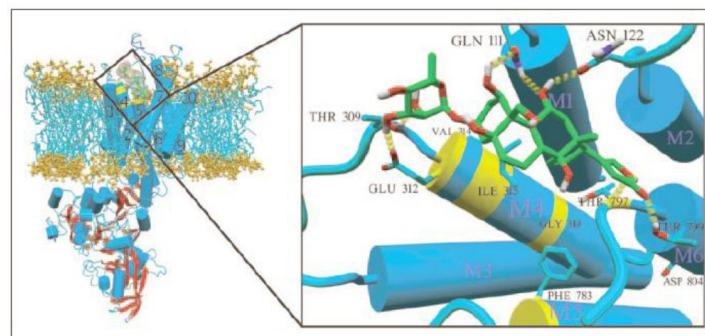


Figura 9 - Funzionamento della pompa sodio-potassio (Na^+/K^+ -ATPasi)

La modalità di legame, il meccanismo di azione e gli effetti farmacologici dei glicosidi cardioattivi sono riassunti nelle figure 10, 11 e 12.



Il sito di legame è sul versante **extracellulare**

Si legano quando l'enzima è nella **conformazione E₂P**

Figura 10 - Glicosidi cardioattivi: siti e modalità di legame

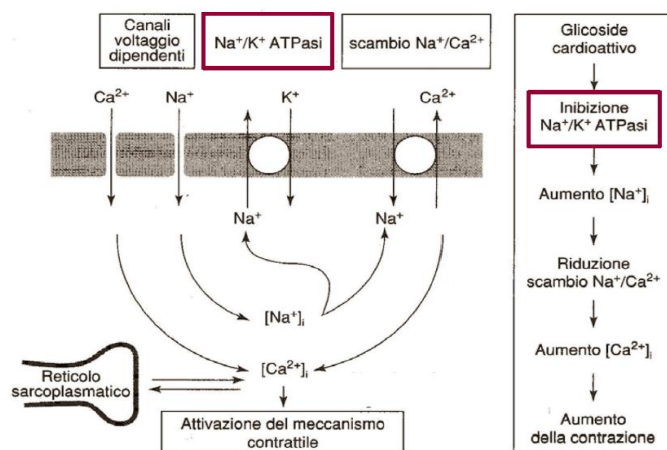


Figura 11 - Glicosidi cardioattivi: meccanismo d'azione

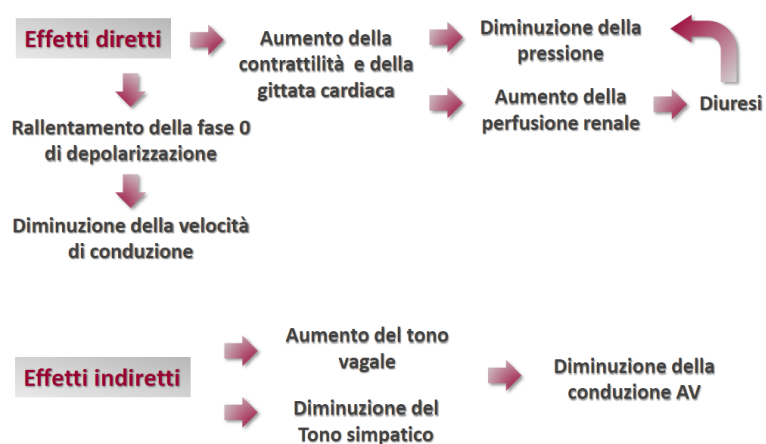


Figura 12 - Glicosidi cardioattivi: effetti farmacologici

I glicosidi cardioattivi, per la loro capacità di mantenere alta la concentrazione di calcio citosolica, sono particolarmente tossici, soprattutto a livello cardiaco perché inducono palpitazioni, aritmie e fibrillazione ventricolare. In caso di intossicazione da digitalici deve essere sospeso il trattamento, in modo che si possano ripristinare gli elettroliti, somministrare potassio e farmaci antiaritmici e avviare una immunoterapia (figura 13).

- La tossicità è dose-dipendente ed è dovuta ad un aumento eccessivo della concentrazione di Ca^{++} intracellulare ed interessa diversi distretti dell'organismo:
 - cuore: palpitazioni, aritmie, **fibrillazione ventricolare**
 - snc: mal di testa, fatica, confusione
 - apparato G.I.: anoressia, nausea e vomito, diarrea
 - sistema visivo: vista annebbiata, visione colorata
- Interazioni tra farmaci
 - Chinidina
 - Diuretici tiazidici
- Trattamento in caso di intossicazione (molto frequente)
 - Immediata sospensione e rimozione del digitalico
 - Ripristino dell'equilibrio elettrolitico (somministrazione di sali di K^+)
 - Utilizzo di farmaci antiaritmici
 - Immunoterapia (anticorpi specifici per la digossina, *Digibind*)

Figura 13 - Glicosidi cardioattivi: effetti tossici

9.5 CHIMICA DEI GLICOSIDI CARDIOATTIVI

I glicosidi cardioattivi sono sostanze costituite da porzioni zuccherine e porzioni agliconiche (figura 14). La componente zuccherina, costituita da quattro zuccheri, di cui uno si perde durante l'estrazione, influenza la farmacocinetica di queste molecole. Gli zuccheri che prevedono legami 1,4 β glicosidici, sono abbastanza semplici e tra essi si ricordano il **D-glucosio**, l'**Acetil D-glucosio**, il **Ramnosio**, il **Cimarosio** (figura 15). La porzione agliconica, caratterizzata dal nucleo ciclopentanoperidrofenantrene, influenza invece la farmacodinamica.

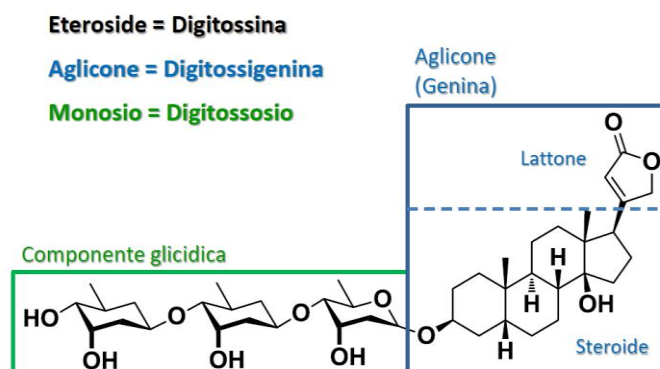


Figura 14 - Glicosidi cardioattivi

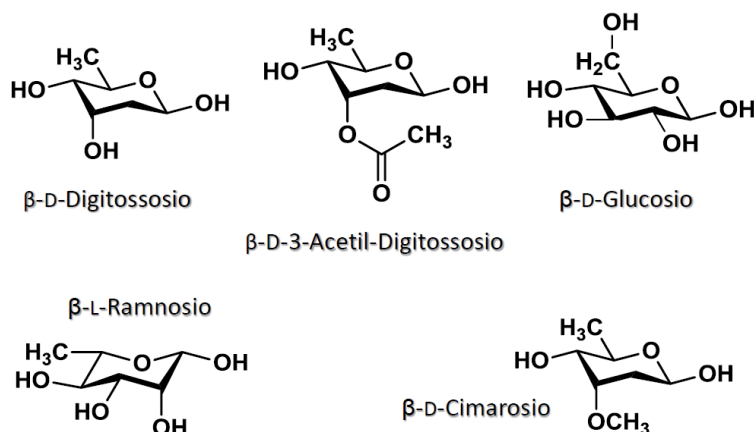


Figura 15 - Glicosidi cardioattivi: zuccheri

La struttura dell'aglicone è riportata nella figura 16.

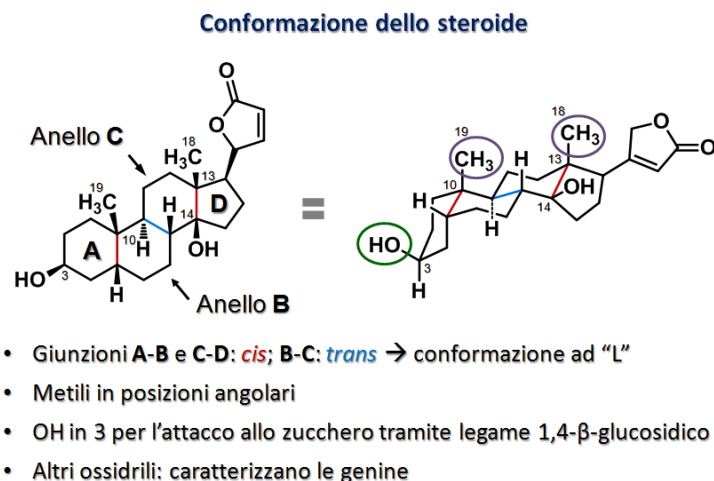


Figura 16 - Glicosidi cardioattivi: conformazione dello steroide

In particolare, la struttura steroidica ha le seguenti caratteristiche strutturali:

1. L'idrogeno in posizione 5 (al di sopra del piano) presenta una configurazione β ed è localizzato dalla stessa parte del gruppo metile (-CH₃) in posizione 10. L'idrogeno in posizione 5 e il gruppo metile in posizione 10 sono in *cis* tra di loro.
2. Il gruppo metile (-CH₃) in posizione 10 e l'idrogeno in posizione 9 si trovano in configurazione *anti* (nota bene: la nomenclatura *cis/trans* è usata solo per descrivere la giunzione di due anelli).
3. L'idrogeno in posizione 9 e l'idrogeno in posizione 8 sono tra loro in *trans*.
4. L'idrogeno in posizione 8 e il gruppo idrossilico (-OH) in posizione 14 sono in *sin* tra loro.
5. Il gruppo idrossilico (-OH) in posizione 14 e il gruppo metile (-CH₃) in posizione 13 sono sullo stesso lato e, quindi, in *cis* tra loro.

In conclusione, si può affermare che la configurazione della struttura agliconica è *cis-anti-trans-sin-cis* (figura 17).

La conformazione attiva è quella in cui la giunzione fra l'anello A e B è in *cis* (derivati del β -colestano)

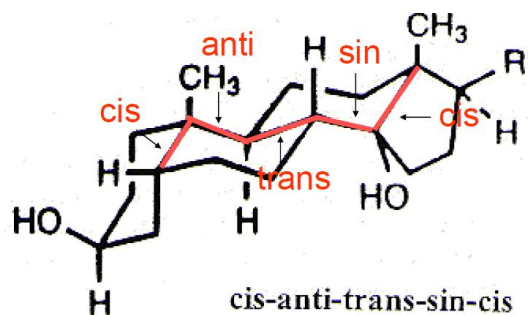


Figura 17 - La conformazione degli anelli dell'aglicone

Le figure 18 e 19 mostrano le differenze tra la struttura agliconica dei glicosidi cardioattivi e quella degli ormoni steroidei.

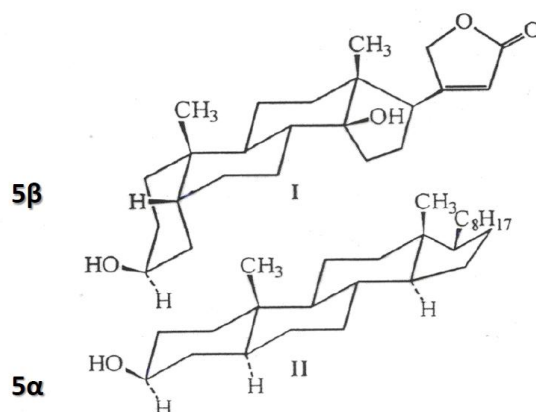


Figura 18 - Possibili conformazioni della struttura steroidica

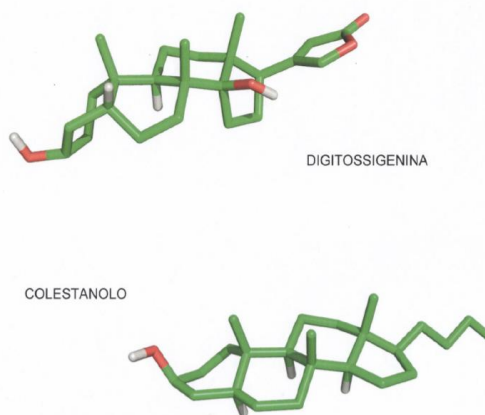


Figura 19 - Possibili conformazioni della struttura steroidica (3D)

Inoltre, i glicosidi cardioattivi presentano in posizione 14 sempre un gruppo idrossilico (-OH) che forma un legame a idrogeno con un residuo amminoacidico di serina, mentre in posizione 17 c'è sempre un lattone α , β -insaturo che forma anch'esso dei legami a idrogeno con la proteina costituente la pompa (figura 20).

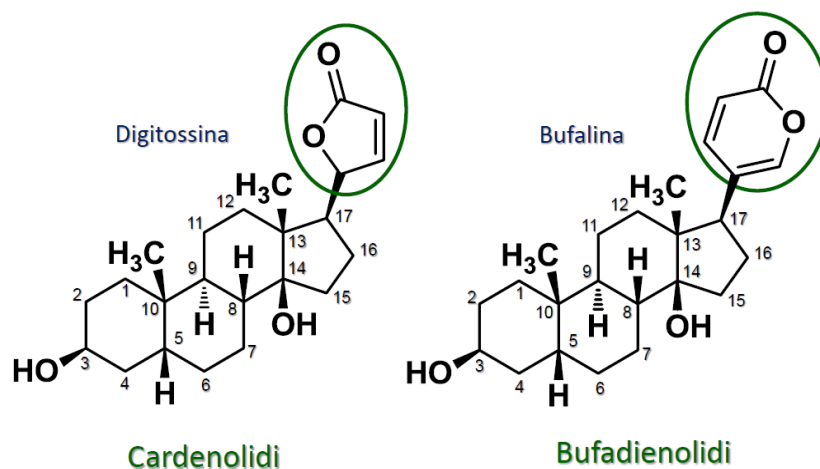


Figura 20 - Glicosidi cardioattivi: natura del lattone

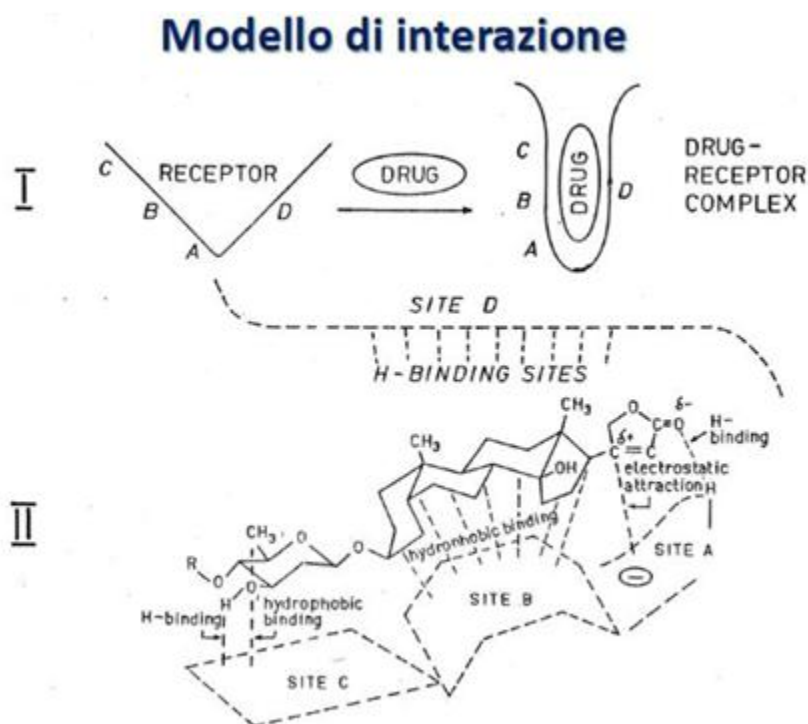


Figura 21 - Modello di interazione tra glicoside cardioattivo e porzione della pompa Na^+/K^+ ATPasi

La porzione agliconica prevede una nomenclatura a partire dal suffisso -genina (si veda figura 22). Queste molecole differiscono tra loro per la possibile presenza di ulteriori gruppi idrossilici (-OH). Per esempio, la Digossigenina presenta un gruppo idrossilico (-OH) in posizione 12, l'Ouabagenina in posizione 19 e la Gitossigenina in posizione 16. Questi gruppi idrossilici (-OH) influenzano l'idrofilia della molecola, determinando un percorso farmacocinetico diverso.

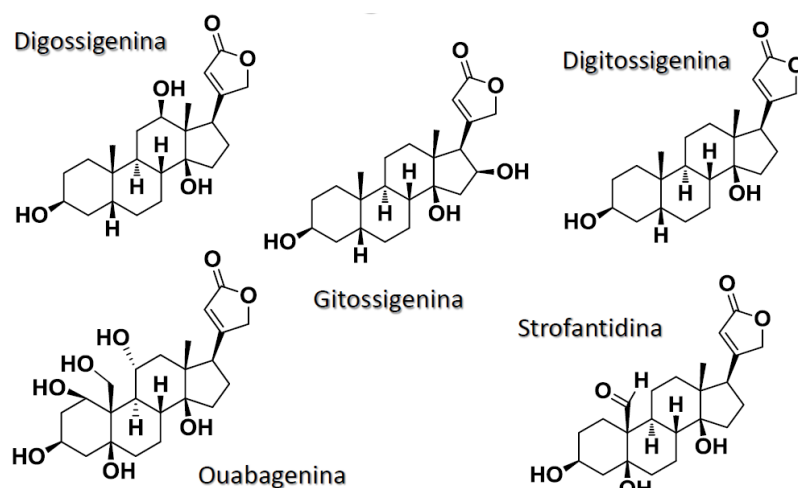


Figura 22 - Glicosidi cardioattivi: agliconi

L'elevata idrofilia fa sì che queste molecole arrivino in breve tempo all'esterno della membrana cellulare (figura 10) e si leghino alla pompa Na^+/K^+ ATPasi sul sito allosterico proiettato verso l'esterno. Tuttavia, i glicosidi cardioattivi non riescono ad attraversare la porzione lipoidea e non interferiscono con i recettori citosolici.

Come appare nella figura 23, la Digossina, a differenza della Digitossina, ha gruppo idrossilico (-OH) in posizione 12β che influenza diversamente il suo percorso farmacocinetico (figure 23, 24 e 25).

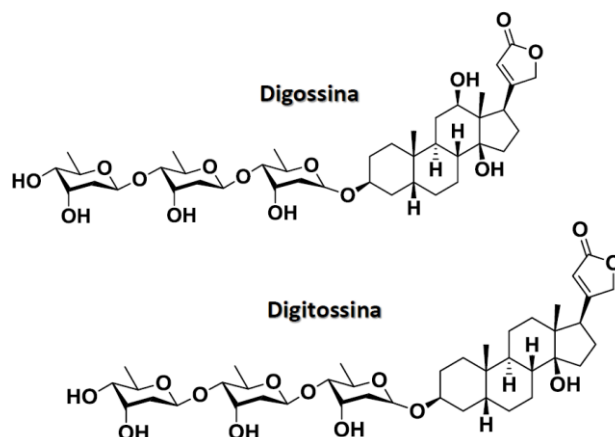


Figura 23 - Glicosidi cardioattivi

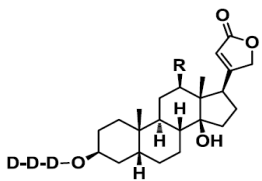
Origine	Glucoside	Aglicone	Zucchero*
<i>Digitalis lanata</i> (foglie)	Lanatoside A Lanatoside B Lanatoside C	Digitossigenina Gitossigenina Digossigenina	G-D-(3-acetile)-D-D G-D-(3-acetile)-D-D G-D-(3-acetile)-D-D
<i>Digitalis purpurea</i> (foglie)	Purpurea glicoside A Purpurea glicoside B	Digitossigenina Gitossigenina	G-D-D-D G-D-D-D
<i>Strophantus gratus</i> (semi)	Strofantina G	Ouabagenina	R
<i>Strophantus kombé</i> (semi)	Strofantoside K	Strofantina	G-G-C

*Coniugato con l'ossidril in C-3 dell'aglicone attraverso lo zucchero terminale.

C = Cimarosio; D = Digitossosio; D-3-acetile = 3-acetil-digitossosio; G = Glucosio; R = Ramnosio

Principio attivo	Assorbimento	Inattivazione	Attività (mg)	Mantenimento
Digitossina	90-100%	7%	1,2 – 1,5	0,10 – 0,15
Digossina	65-70%	20%	1,5 – 2,0	0,25 – 0,50
g-Strofantina	<10%	40%	0,65	0,25
Lanatoside C	30-40%	20%	2,0	1,0
α -Acetildigossina	80%	20%	1,6 – 1,8	0,4
β -Acetildigossina	80%	20%	1,6 – 1,8	0,4
β -Metildigossina	90%	20%	1,3 – 1,4	0,2 – 0,3
Meproscillarina	60-70%	40%	1,2 – 1,5	0,5 – 0,75

Figura 24 - Glicosidi cardioattivi: origine e parametri farmacocinetici



R = H Digitossina

R = OH Digossina

	Digossina	Digitossina
Emivita (ore)	14 – 60	30 – 40
Legame alle proteine	25-30%	90-95%
Eliminazione	Renale	Metabolismo Epatico
Assorbimento intestinale	65-70%	90-100%
Livelli plasmatici efficaci	0,5-2,5 ng/mL	20-35 ng/mL
Dose digitalizzante (mg)	0,75-1,5 p.o.	0,8-1,2 p.o.
Dose di mantenimento (mg)	0,125-0,5	0,05-0,2

Figura 25 - Glicosidi cardioattivi: farmacocinetica

Queste molecole sono somministrate secondo un preciso schema terapeutico: si parte con una dose digitalizzante, vale a dire una dose che permetta di avere un blocco massimo del 30% della pompa Na^+/K^+ -ATPasi, e si continua con una dose di mantenimento pari alla quantità di farmaco rimosso dalla pompa in un'unità di tempo. La dose di mantenimento cambia in funzione della farmacocinetica, vale a dire dell'assorbimento, della metabolizzazione e dell'escrezione. A tal proposito, è importante considerare che la Digossina ha una marcata escrezione renale, per cui va nella preurina ed è eliminata; la Digitossina entra viceversa nel circolo enteroepatico, va nella bile e ritorna nell'intestino per essere riassorbita nuovamente. Una volta somministrata la Digitossina, se non si riduce la dose di mantenimento, si corre il rischio di raggiungere la dose tossica (figura 26).

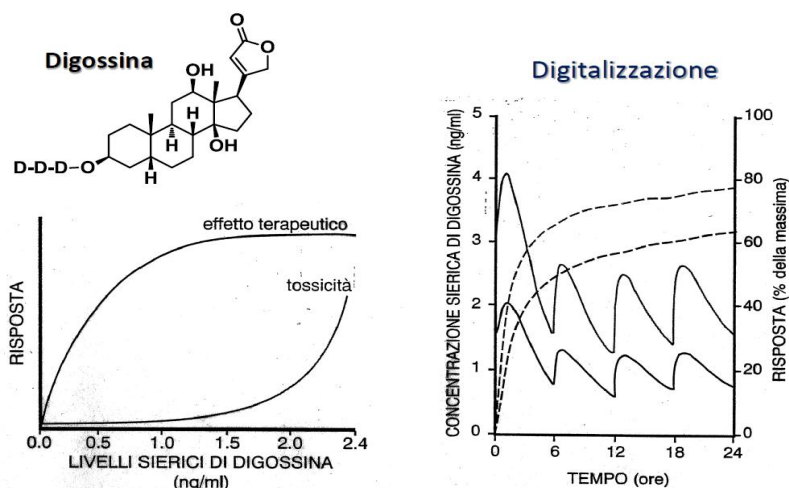


Figura 26 - Glicosidi cardioattivi

9.6 INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI

Questa classe di farmaci agisce su un gruppo di enzimi deputati alla degradazione del cAMP, chiamato fosfodiesterasi (PDE), di cui si conoscono diverse isoforme (figura 27).

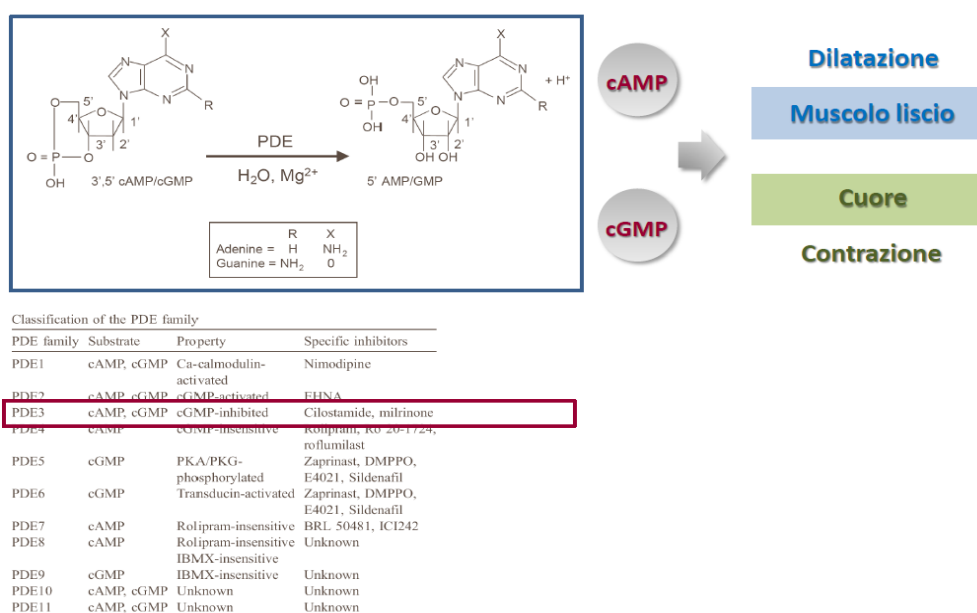
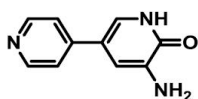
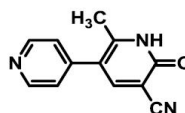
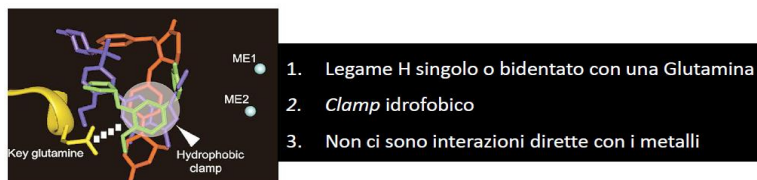


Figura 27 - Inibitori delle fosfodiesterasi (PDE)

Il significato terapeutico derivante dall'inibizione delle fosfodiesterasi è quello di prolungare la contrazione cardiaca. L'attivazione dei canali del calcio di tipo T a livello del muscolo cardiaco è, infatti, mediata dalla presenza di cAMP: in altre parole, maggiore sarà la quantità di questo ligando, maggiore sarà la forza di contrazione del cuore. L'isoforma enzimatica espressa a livello cardiaco è la PDE₃. Esistono due molecole, l'**Amrinone** e il **Milrinone**, capaci di inibire la PDE₃ con conseguente aumento di contrattilità (figura 28).

**Amrinone (Inocor®)****Milrinone (Primacor®)**

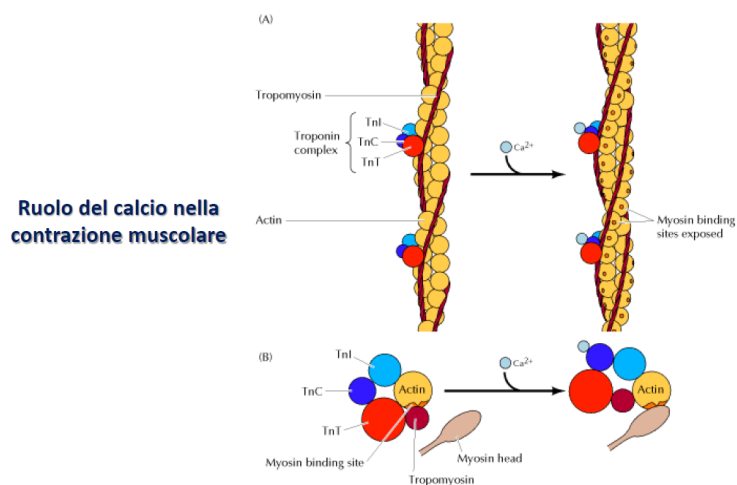
- Proprietà inotrope positive e vasodilatanti (*inodilatatori*)
- Incremento del tasso di mortalità in pazienti con cardiomiopatie
- Uso: trattamento a breve termine dello scompenso cardiaco congestizio

*Figura 28 - Inibitori della fosfodiesterasi III*

L'utilizzo di questi farmaci è limitato al trattamento a breve termine dello scompenso cardiaco congestizio, vale a dire nei casi in cui è sufficiente un piccolo incremento di contrattilità per ripristinare la normale gittata.

9.7 SENSIBILIZZATORI DELLE MIOFIBRILLE AL CALCIO

I farmaci sensibilizzatori delle miofibrille al calcio possono essere utilizzati solo in condizioni di media o lieve insufficienza cardiaca (mai, invece, in condizioni di elevata insufficienza). Il calcio, in alcune zone del sarcomero interagisce con dei residui carbossilici producendo un accorciamento delle miofibrille (figura 29).

*Figura 29 - Sensibilizzatori delle miofibrille al calcio*

Le sostanze che compongono questa classe sono il **Levosimendan** e il **Pimobendan** (figure 30 e 31), che agiscono principalmente in due modi:

1. incrementando la sensibilità al calcio della troponina C;
2. facilitando l'interazione actina-miosina in modo da stabilizzare, senza variare l'affinità per il calcio, il complesso Ca^{++} -troponina.


Classificazione	
Classe I:	Incrementano la sensibilità al calcio della Troponina C
Classe II:	Facilitano l'interazione actina-miosina senza variare l'affinità per il calcio (stabilizzazione del complesso Ca^{++} -troponina)
Classe III:	Vengono influenzati altri passaggi
Vantaggi	
Effetto inotropo positivo senza aumentare $[\text{Ca}^{++}]_i$	
	No aritmie
	No <i>overload</i> di Ca^{++}
	No incremento consumo di ossigeno e ATP

Figura 30 - Sensibilizzatori delle miofibrille al calcio

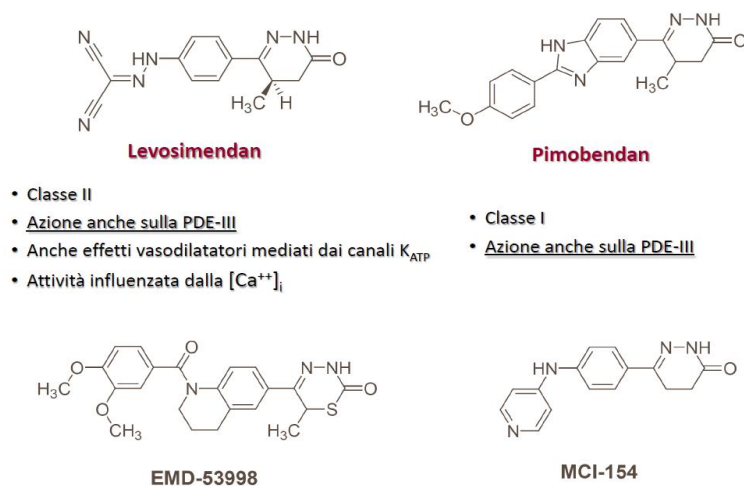
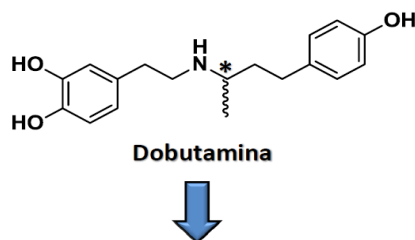


Figura 31 - Sensibilizzatori delle miofibrille al calcio

9.8 AGONISTI ADRENERGICI

Questa classe di farmaci è utilizzata per insufficienze ancora più lievi di quelle nelle quali si somministrano i sensibilizzatori delle miofibrille al calcio. In questi casi, sono di frequente adoperati i β_1 -agonisti parziali dal momento che sono capaci di incrementare parzialmente il tono β -adrenergico, aumentare la frequenza e, dunque, la gittata. Tra le molecole appartenenti a questa classe si segnala la **Dobutamina**, la quale ha un farmacoforo che si lega ai recettori dopaminergici (figura 32). Tuttavia, mancando di un gruppo idrossilico, si lega anche ai recettori noradrenergici come agonista parziale, dando un effetto di inotropo positivo.



- **Enantiomero Levogiro (S)-(-):** agonista α_1
- **Enantiomero Destrogiro (R)-(+):** potente agonista β_1 e debole β_2 ; antagonista α_1
- Somministrato come **racemo**: effetto inotropo positivo dato dalla combinazione delle proprietà dei due enantiomeri
- Trattamento a breve termine dello scompenso cardiaco congestizio grave

Figura 32 - Agonisti β -adrenergici

9.9 β -BLOCCANTI

I farmaci β -bloccanti riducono l'affaticamento del cuore, aumentando il suo periodo di recupero (figura 33).

Fino a poco tempo fa: controindicati nell'insufficienza cardiaca
Attuali linee guida: raccomandati nell'insufficienza cardiaca

- Gli inotropi basati sull'aumento di cAMP, utili nella terapia a breve termine, aumentano la mortalità se usati in maniera cronica;
- Modelli di animali transgenici evidenziano una correlazione tra insufficienza cardiaca e sovra-stimolazione adrenergica
- La fisiologica desensibilizzazione del recettore β -adrenergico protegge i miociti dagli effetti negativi di una persistente stimolazione adrenergica
- Il 25% della popolazione afro-americana ha una variante genetica che protegge dalla insufficienza cardiaca: il gene coinvolto (GRK5) è una proteina chinasi accoppiata a proteine G, coinvolta nel disaccoppiamento del recettore β -adrenergico. La variante mutata ha una maggiore attività chinasi.

Figura 33 - Antagonisti β -adrenergici

In particolare, sono utilizzati gli agonisti β -adrenergici che si comportano da agonisti parziali sul recettore β_1 (figura 34). Queste sostanze interagendo con i propri recettori che sottendono una proteina G_s , producono meno cAMP: si avrà una minore fosforilazione dei canali del calcio cAMP-dipendenti e un'insorgenza del potenziale d'azione più lungo, poiché il potenziale soglia sarà raggiunto dopo un tempo maggiore. In questo modo, la frequenza si riduce e si allunga il tempo tra un impulso e l'altro.

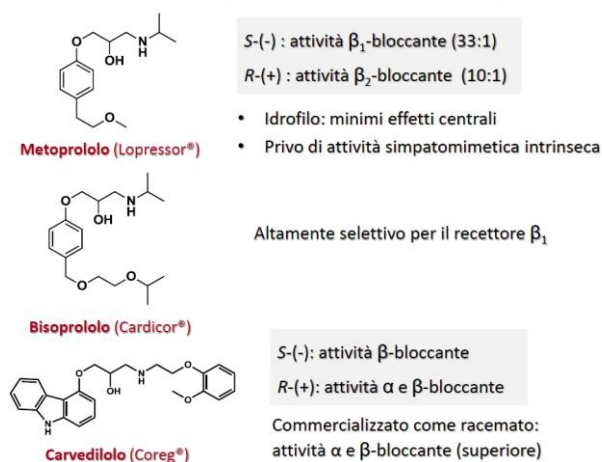


Figura 34 - Antagonisti β -adrenergici

9.10 FARMACI ANTIPERTENSIVI

I farmaci antipertensivi, riducendo la pressione arteriosa, esercitano, in modo indiretto, effetti positivi sullo scompenso cardiaco. Da un punto di vista terapeutico, i farmaci maggiormente utilizzati, appartengono alle seguenti classi, del resto già analizzate in altri capitoli di questo volume:

1. Diuretici
2. Ace-inibitori
3. Antagonisti del recettore dell'angiotensina
4. Vasodilatatori (nitriti e nitrati)

Capitolo Decimo

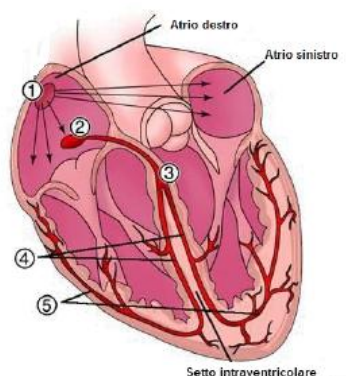
Farmaci antianginosi

PUNTI CHIAVE

- ✓ L'angina pectoris, ossia "senso di strangolamento al petto", è una malattia delle arterie coronariche.
- ✓ L'angina pectoris si manifesta attraverso un dolore toracico costrittivo scaturito dallo squilibrio nel bilancio tra apporto di ossigeno fornito dal flusso coronarico e le richieste di ossigeno del miocardio.
- ✓ L'angina pectoris si distingue in tipica e variante. L'angina tipica è il risultato di uno stato avanzato di aterosclerosi ed è scatenata da fattori alimentari, emotivi ed esercizio fisico. L'angina variante, o acuta, è, invece, derivante da uno spasmo improvviso dell'arteria coronaria. Essa non è correlata a un restringimento della circolazione coronarica per fatti aterosclerotici e si può verificare anche in condizioni di riposo.
- ✓ Gli antianginosi possono essere suddivisi nelle seguenti classi: a) nitrati e nitriti organici; b) coronodilatatori; c) attivatori dei canali del potassio; d) calcio antagonisti e β -antagonisti specifici utilizzati nel trattamento dell'angina.

10.1 INTRODUZIONE

Il ritmo sinusale è il susseguirsi in maniera regolare di una sequenza di eventi elettrici e meccanici regolato dai **tessuti di conduzione**, capaci di generare dei potenziali d'azione e di propagarli (si veda su tale questione il capitolo dedicato ai farmaci antiaritmici) (figure 1 e 2). In condizioni fisiologiche, la frequenza cardiaca è regolata dalla cooperazione del tono adrenergico e colinergico, che può aumentare o ridursi in base alla necessità di ossigeno dell'organismo.



- 1) Nodo Senoatriale (Pacemaker)
- 2) Nodo atrioventricolare
- 3) Fascio atrioventricolare (Fascio di His)
- 4) Rami destro e sinistro del fascio di His
- 5) Fibre di Purkinje

Figura 1 - Sistema di conduzione cardiaco

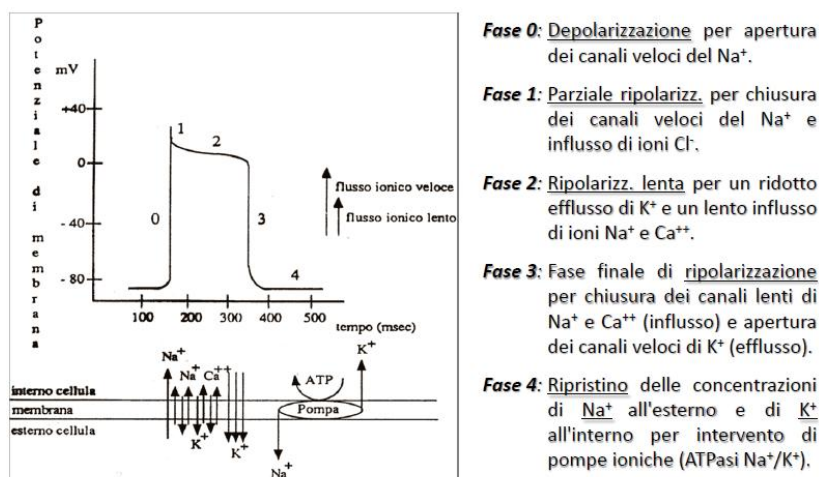


Figura 2 - Tessuto di conduzione cardiaco: attività elettrica e propagazione del potenziale d'azione

La contrazione atriale è data dal passaggio di una corrente ionica da miofibrilla a miofibrilla attraverso le giunzioni desmosomiali. La contrapposizione o giustapposizione dei canali del calcio e del sodio, infatti, permette il passaggio del sodio e del calcio da una miofibrilla all'altra, in quanto la concentrazione di calcio in ingresso al citosol libera calcio dal reticolo endoplasmatico (recettori della rianodina RyR). Questo fenomeno garantisce l'efficace accoppiamento eccitazione-contrazione indotto dal sistema actina-miosina (figura 3). Negli atri non ci sono fibre di conduzione importanti; tali fibre si concentrano nel nodo atrioventricolare. È il caso delle fibre del Purkinje, che innervano il tessuto ventricolare, e del fascio di His, presente sia nella branca destra sia in quella sinistra.

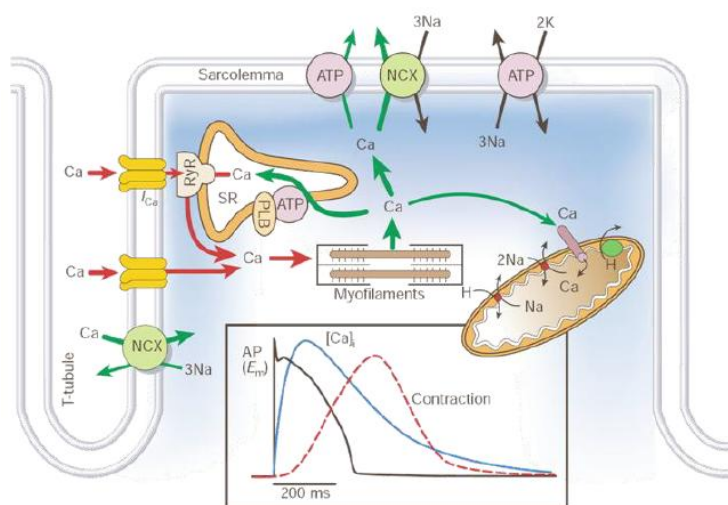


Figura 3 - Accoppiamento eccitazione-contrazione

10.2 PATOFISIOLOGIA DELL'ANGINA PECTORIS

L'angina pectoris, ossia "senso di strangolamento al petto", è una patologia delle arterie coronariche che forniscono sangue ossigenato a tutti i tessuti del cuore, a partire dal ventricolo sinistro. L'angina pectoris si manifesta attraverso un dolore toracico costrittivo scaturito dallo squilibrio nel bilancio tra apporto di ossigeno fornito dal flusso coronarico e richieste di ossigeno del miocardio. Questo squilibrio può dipendere da numerosi e complessi meccanismi che riguardano la disponibilità e l'utilizzo delle riserve energetiche, l'attività di enzimi e la funzionalità mitocondriale (figura 4).



Figura 4 - Angina: squilibrio tra apporto e fabbisogno di ossigeno

Quando il lume dell'arteria coronaria si restringe, l'apporto di sangue e ossigeno al cuore diviene meno efficiente: in questa condizione si dice che il cuore è divenuto ischemico (carente di ossigeno). Il dolore che ne deriva è piuttosto improvviso e acuto, si origina nel torace ma spesso si irradia alla spalla sinistra e lungo il braccio sinistro (figura 5). Generalmente, un attacco di ischemia cardiaca ha una durata temporale di alcuni minuti, anche se si possono verificare episodi di ischemia miocardica transitoria asintomatici o accompagnati unicamente da dispnea o alterazioni del ritmo. Un dolore simile a quello anginoso può derivare anche da esofagiti, ulcera peptica e coliche biliari.

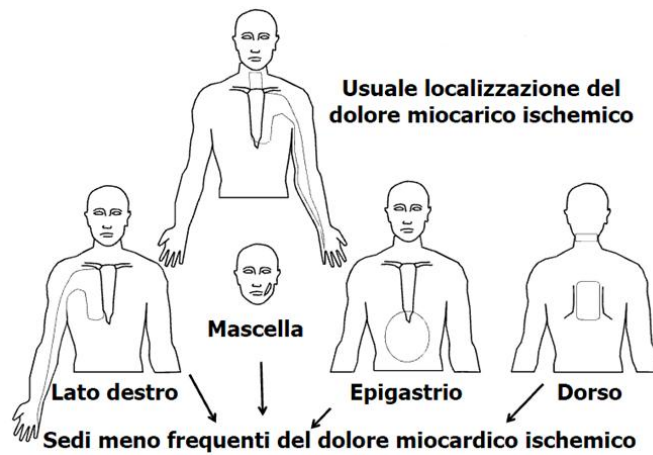


Figura 5 - localizzazione del dolore miocardico ischemico

I fattori che determinano il flusso coronarico e l'apporto di ossigeno al miocardio possono dipendere dal continuo lavoro cardiaco, da uno sforzo di tipo fisico o, addirittura, da una scarica simpatica da stress. Del resto, il cuore già a riposo estrae la quantità massimale di ossigeno dal sangue e, dunque, il contenuto ematico di ossigeno non può essere aumentato. L'unica possibilità per soddisfare una maggiore domanda di ossigeno da parte del cuore è, pertanto, l'aumento del flusso coronarico per ottemperare alle giuste richieste fisiologiche: per esempio, in caso di necessità (esercizio fisico) il flusso coronarico corrisponde a circa 6 volte il valore di riposo, ed è legato alla massima dilatazione delle arterie (figura 6).

Patofisiologia: insufficiente apporto di ossigeno al cuore attraverso le arterie coronarie per:

- Riduzione del flusso ematico a causa di una stenosi, uno spasmo od un embolo delle arterie cardiache
- Resistenza vasale
- Ridotta capacità del sangue a trasportare ossigeno

Figura 6 - Patofisiologia dell'angina pectoris

L'angina pectoris colpisce il 3-4% della popolazione tra i 35 e 74 anni. È, inoltre, una patologia non esente da fattori di rischio cosiddetti “modificabili”, ossia provocati da abitudini e stili di vita errati (figura 7).

Angina pectoris: Fattori di Rischio

Fattori di rischio non modificabili

- Età
- Sesso
- Familiarità

Fattori di rischio modificabili

- Fumo
- Ipertensione
- Colesterolemia totale elevata
- Bassa HDL-colesterolemia
- Diabete



Figura 7 - Angina pectoris: fattori di rischio

Tra i fattori di rischio modificabili c'è l'ipercolesterolemia che con il tempo può tradursi in seri fenomeni di aterosclerosi. L'aterosclerosi può originarsi da una lesione dell'endotelio vascolare che innesci una reazione a catena. Questa reazione prende avvio con la deposizione di molecole di adesione, a cui segue l'aggregazione di piastrine e monociti, la differenziazione dei monociti in macrofagi e la deposizione di aggregati di esteri del colesterolo: in tal modo si forma una placca aterosclerotica che riduce il calibro del vaso e quindi il flusso sanguigno (necrosi e calcificazione).

Questa patologia interessa il vaso aortico, i vasi coronarici, i vasi del circolo cerebrale e i vasi degli arti inferiori. In particolare, i vasi coronarici sono quelli più colpiti poiché portano nutrimento al cuore e apporto di ossigeno per il suo fabbisogno (il cuore estrae il 75% dell'ossigeno disponibile).

10.3 CLASSIFICAZIONE DELL'ANGINA PECTORIS E APPROCCI TERAPEUTICI

L'angina pectoris prevede una classificazione basata sulla frequenza di insorgenza e sull'intensità del dolore, nonché a seconda dei fattori scatenanti e le modificazioni elettrofisiologiche che si manifestano durante l'attacco. In particolare, l'angina si distingue in tipica e variante. L'**angina tipica** è il risultato di uno stato avanzato di aterosclerosi ed è scatenata da fattori alimentari, emotivi ed esercizio fisico. Questo tipo di angina è caratterizzata da un abbassamento del tratto S-T dell'elettrocardiogramma. L'**angina variante** o acuta è, invece, derivante da uno spasmo improvviso dell'arteria coronaria: essa non è correlata a un restringimento della circolazione coronarica per fatti aterosclerotici e può verificarsi anche in condizioni di riposo. Questo tipo di angina è caratterizzata da un aumento del segmento S-T dell'elettrocardiogramma.

Sulla base di queste differenze, le angine si suddividono nelle seguenti tipologie:

- L'**angina stabile** o cronica è caratterizzata da dolore toracico secondario che si manifesta in seguito a uno sforzo, la cui intensità può essere ben definita dal paziente; alla base di questo profilo clinico è presente un'ostruzione ateromatosa di un vaso coronarico principale. La sintomatologia viene alleviata da riposo per il ristabilirsi di un adeguato flusso coronarico.
- L'**angina instabile** è caratterizzata da una moltitudine di sintomi appartenenti alla cardiopatia ischemica o al peggioramento di una angina riscontrata nei due mesi precedenti, vale a dire a una manifestazione in cui è possibile rilevare cambiamenti nella frequenza, nella durata e nell'intensità degli attacchi anginosi. In questo senso, questa patologia è assimilabile a un'angina

stabile che si modifica diventando più frequente oppure assumendo un'intensità o una durata maggiore oppure che si verifica a riposo. L'angina instabile viene distinta dall'infarto del miocardio senza sovraslivellamento del tratto ST per via di assenza di aumento dei marcatori sierologici e di necrosi miocardica. I sintomi di questa patologia sono: dolore toracico a riposo (avvertito solitamente nell'area retro sternale), mancanza di respiro, nausea e vomito.

- **L'angina di Prinzmetal** (angina variante) è una forma di angina scoperta nel 1959, caratterizzata da una dolorosa manifestazione fulminante senza alcuna precedente correlazione a stress o sforzo della persona e può, a volte, provocare la morte improvvisa del soggetto coinvolto. Rispetto alle altre forme di angina si mostra in età giovanile ed è più frequente in abituali consumatori di fumo o in soggetti affetti da una grave forma di soffio cardiaco. Questo tipo di angina colpisce spesso durante le ore notturne ed è provocata da uno spasmo coronarico che, a sua volta, crea un'improvvisa e transitoria diminuzione del diametro di un ramo coronarico epicardio (tale restringimento è indipendente da forme di malattia delle coronarie dell'individuo).

Il trattamento medico dell'angina pectoris si propone due obiettivi principali: l'immediata risoluzione del sintomo doloroso e la riduzione globale del rischio cardiovascolare, con miglioramento della prognosi. Entrambi gli obiettivi possono essere ottenuti sia con un'adeguata terapia farmacologica, sia con la correzione dei principali fattori di rischio (ipertensione, fumo e iperlipidemia) (figura 8).

Angina pectoris: Approcci Terapeutici

Alleviare e prevenire gli attacchi anginosi

1. Riduzione dei fattori di rischio

2. Terapia farmacologica

Scopo:

- **Aumentare la perfusione della zona ischemica**
- **Ridurre il consumo di ossigeno**

3. Intervento chirurgico (in caso di angina stabile o instabile)

Figura 8 - Angina pectoris: approcci terapeutici

La strategia farmacologica mira, dunque, a correggere le cause responsabili dello squilibrio tra apporto di ossigeno e richieste metaboliche: aumentando il flusso coronarico, nel caso in cui sia ridotto (per esempio, in seguito a vasospasmo); o riducendo le richieste metaboliche, se il loro incremento è alla base della crisi anginosa. Il maggior apporto è realizzato dilatando i vasi coronarici, mentre la riduzione del fabbisogno si ottiene limitando il lavoro cardiaco. In tal modo, è possibile ottenere l'aumento del flusso ematico, la riduzione della tensione della parete ventricolare sinistra, la riduzione della frequenza cardiaca e della contrattilità.

10.4 FARMACI ANTIANGINOSI

I farmaci antianginosi sono usati nella terapia dell'angina pectoris sia essa stabile, instabile o variante. La tradizionale terapia antianginosa prevede l'uso di nitrati, calcio-antagonisti e β -bloccanti, che agiscono principalmente riducendo la domanda di ossigeno (vale a dire agendo sulla frequenza, sulla contrattilità e su pressione e volume ventricolari) (figura 9). I farmaci più recenti sono in grado di spostare il metabolismo miocardico verso substrati che richiedono una minore quantità di ossigeno per ogni unità

di ATP prodotto. Altri farmaci, come gli antiaggreganti (eparina, aspirina, clopidogrel), statine (inibitori HMG CoA) e ACE-inibitori, sono usati come terapia preventiva per ridurre l'incidenza degli attacchi acuti e ridurre i rischi.

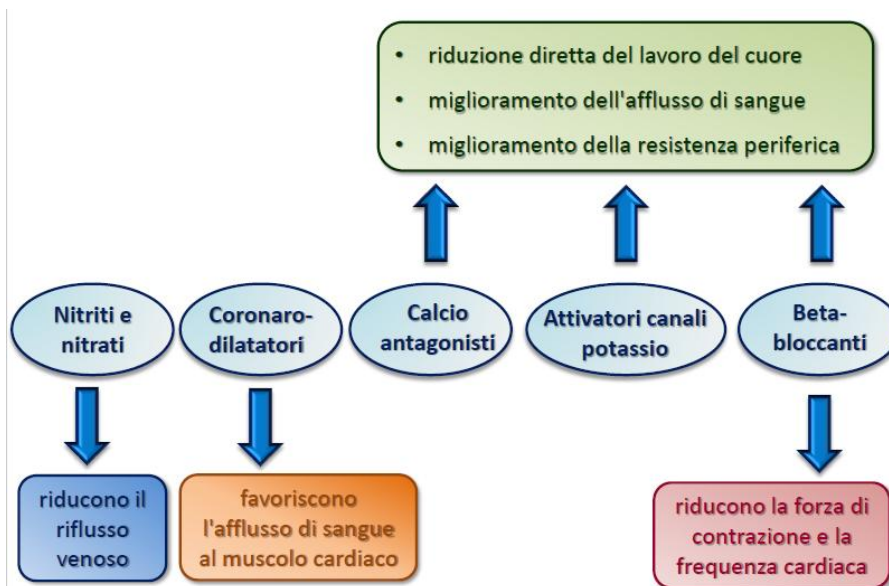


Figura 9 - Farmaci antianginosi

Ne deriva, dunque, che esistono farmaci di urgenza e farmaci per la profilassi. Mentre i nitriti/nitrati sono utilizzati durante un evento acuto, i calcio antagonisti e i β -bloccanti sono utilizzati come terapia di supporto e di prevenzione delle crisi anginose. I calcio antagonisti sono inoltre utilizzati anche come terapia di prima scelta in caso di angina variante (prevenzione del vasospasmo).

Il principale meccanismo d'azione dei farmaci antianginosi è, sostanzialmente, la riduzione della richiesta miocardica di ossigeno che può essere ottenuta attraverso:

- La **riduzione della frequenza cardiaca**. In questo modo si impone al cuore un lavoro minore. Alla diminuita frequenza cardiaca fa seguito un aumento del tempo di riempimento diastolico e, quindi, un aumento del tempo di perfusione coronarica (contrariamente agli altri organi, la perfusione cardiaca avviene in diastole).
- La **riduzione del pre-carico ventricolare o pressione ventricolare telediastolica** (alla fine della diastole). Riducendo la quantità di sangue all'interno dei ventricoli, si riduce anche la forza che il miocardio deve esercitare contro la tensione parietale.
- La **riduzione del post-carico ventricolare o pressione arteriosa diastolica** (all'inizio della sistole). Il post-carico rappresenta la pressione a cui deve far fronte il miocardio all'inizio della sistole. Tale pressione è rappresentata dalla pressione arteriosa diastolica; la riduzione della pressione arteriosa consente al miocardio di lavorare a regimi pressori minori.

I nitrati e i calcio antagonisti agiscono riducendo lo spasmo coronarico e aumentando la disponibilità di ossigeno a livello miocardio. I calcio antagonisti e, in misura minore i β -bloccanti, portano a una diminuzione della concentrazione del calcio citosolico, tale evento si associa a una diminuzione dell'inotropismo cardiaco e conseguente riduzione delle richieste metaboliche miocardiche (figura 10).

Per una terapia di mantenimento della angina stabile-cronica, la scelta deve essere effettuata tra:

**nitriti a lunga durata d'azione (controversi)
bloccanti i canali del calcio
 β -bloccanti.**

La scelta del farmaco dipenderà dalla risposta individuale del paziente.

Nei **pazienti ipertesi** può risultare adeguata una monoterapia attuata con:
bloccanti i canali del calcio o con i β -bloccanti.

Nei **pazienti normotesi** può essere più appropriato il trattamento con:
nitriti a lunga durata d'azione.

L'associazione di un β -bloccante con un calcio-antagonista (ad esempio propranololo più nifedipina) o l'associazione di due differenti bloccanti i canali del calcio (ad esempio nifedipina e verapamil) si è dimostrata più efficace rispetto a quando questi vengono usati singolarmente.

Figura 10 - Terapia farmacologica antianginosa

Gli antianginosi possono suddivisi nelle seguenti classi:

- Nitriti e nitriti organici**
- Coronodilatatori**
- Attivatori dei canali del potassio**
- Calcio antagonisti e β -antagonisti utilizzati nel trattamento dell'angina**

a) NITRATI E NITRITI ORGANICI

I nitrati e i nitriti rappresentano, nonostante l'introduzione di altri farmaci, ancora la classe di elezione per il trattamento degli episodi acuti di angina.

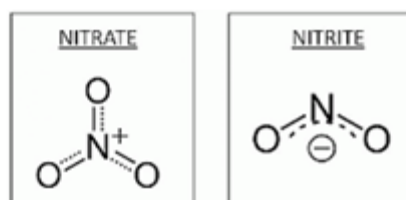
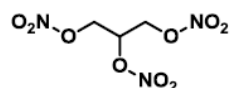
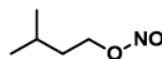


Figura 11 - Gruppo funzionale dei nitrati e i nitriti

1850-1880: scoperti gli effetti antianginosi della nitroglicerina (glicerile trinitrato) e del nitrito di isoamile



Nitroglicerina



Isoamile nitrato



I nitrati organici sono ancora la classe d'elezione per il trattamento degli episodi acuti di angina

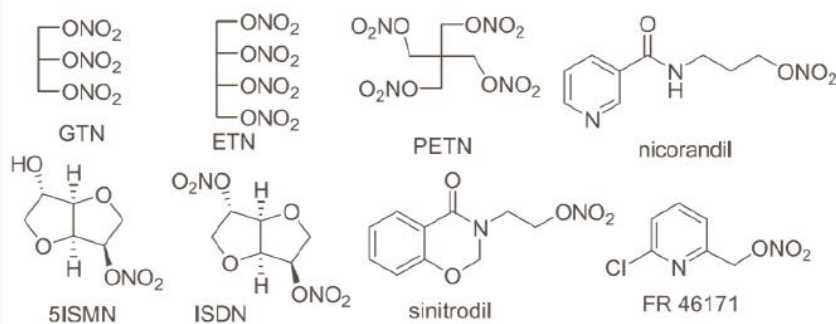
Brunton, T. L. On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet*, 1867, 2, 97.

Murrell, W. Nitroglycerin as remedy for angina pectoris. *Lancet*, 1879, 1, 80.

Figura 12 - Nitrati organici

Tra i nitrati organici si ricordano, in particolare, la **Nitroglicerina**, l'**Isoamile nitrato**, l'**Isosorbide dinitrato**, l'**Eritritile tetranitrato**, il **Pentaeritritolo tetranitrato**. Queste sostanze sono esteri di alcoli semplici o di polialcoli dell'acido nitrico (ad eccezione dell'Isoamile nitrato che è un estere dell'acido nitroso), dai nomi generici che non sempre descrivono in modo preciso la natura chimica del farmaco. Per esempio, la Nitroglicerina dovrebbe essere chiamata gliceriltrinitrato, come lo stesso Isoamile dovrebbe chiamarsi Isoamil-nitrito. Queste sostanze risultano dei composti dal moderato carattere lipofilo, dotati di volatilità (la loro natura apolare li rende efficaci nel trattamento di emergenza di episodi anginosi, a causa del rapido assorbimento) e dalle proprietà esplosive, soprattutto se isolati e in elevata concentrazione, tuttavia la diluizione con svariati veicolanti ed eccipienti elimina queste limitazioni e consente formulazioni a diverso rilascio e durata d'azione (figura 13).

Nitrati Organici: Nitrovasodilatatori



Explicano la propria azione liberando NO (ossido nitrico)

GTN = Glicerolo trinitrato (nitroglicerina)

ETN = Eritritile tetranitrato

PETN = Pentaeritritolo tetranitrato

5ISMN = Isosorbide 5-mononitrato

ISDN = Isosorbide dinitrato

Figura 13 - Nitrati organici: nitrovasodilatatorie

È importante sottolineare che i nitrati organici sono dei **nitrovasodilatatori** in quanto agiscono rilasciando monossido di azoto (NO), sostanza in grado di attivare la guanilciclasi a livello delle cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni. Tale evento provoca un aumento della concentrazione intracellulare di cGMP, che, a sua volta, innesca l'attivazione di una chinasi, riduzione di calcio, la defosforilazione della catena leggera della miosina e la conseguente rottura dei ponti actina-miosina.

Il monossido d'azoto è un gas instabile con una emivita di 2-3 secondi, prodotto dalle cellule endoteliali dei vasi e rilasciato in quantità picomolari nel torrente circolatorio, che risulta essere un mediatore importantissimo nella vasodilatazione. Il monossido d'azoto svolge diverse e importanti funzioni, quali il rilassamento della muscolatura liscia, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica (attività antitrombotica) e le interazioni tra leucociti endoteliali (attività antinfiammatoria).

Il meccanismo di rilascio di NO da parte di questi farmaci, si fonda su una 3e⁻-riduzione, in quanto i nitrati vengono trasformati in nitriti e poi in NO (figura 14).

UN PO' DI STORIA

Nel 1977 Ferrid Murad scoprì che l'ossido nitrico dalla nitroglicerina era responsabile del rilascio della muscolatura liscia. Tre anni dopo, nel 1980, Robert Furchgott individuò il fattore di rilassamento endoteliale; sarà, invece, Louis Ignarro che chiarirà il meccanismo dei nitroderivati, identificando l'ossido nitrico come fattore endoteliale: questa intuizione permetterà ad Ignarro di vincere il premio Nobel per la Medicina nel 1998.

Ruolo del NO nella vasodilatazione

Nobel Lecture

December 8, 1998

Endothelium-Derived Relaxing Factor: Discovery, Early Studies, and Identification as Nitric Oxide

Robert F. Furchgott¹

Received March 8, 1999

The discovery, early studies and identification of endothelium-derived relaxing factor (EDRF) as nitric oxide, are described.



Robert F. Furchgott



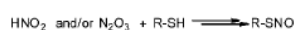
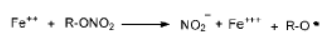
Louis J. Ignarro



Ferid Murad

È una 3e⁻-riduzione che può avvenire attraverso diverse vie:

Free Radical Biology & Medicine, 2004, 37, 1122–1143.



The key step:



R-SH = GSH, Cysteine, Benzylthiol

J. Med. Chem. 2008, 51, 3318–3321.

Figura 14 - Meccanismo di riduzione dei nitrati

Un vaso sanguigno si dilata quando un neurotrasmettitore come l'ACh o altri agonisti attivano il recettore a livello della cellula endoteliale. Queste cellule liberano il fattore di rilassamento derivato dall'endotelio (EDRF) che diffonde nelle cellule muscolari adiacenti e ne provoca il rilassamento (figura 15). Nel 1987 si è scoperto che l'EDRF è, in realtà, l'ossido d'azoto.

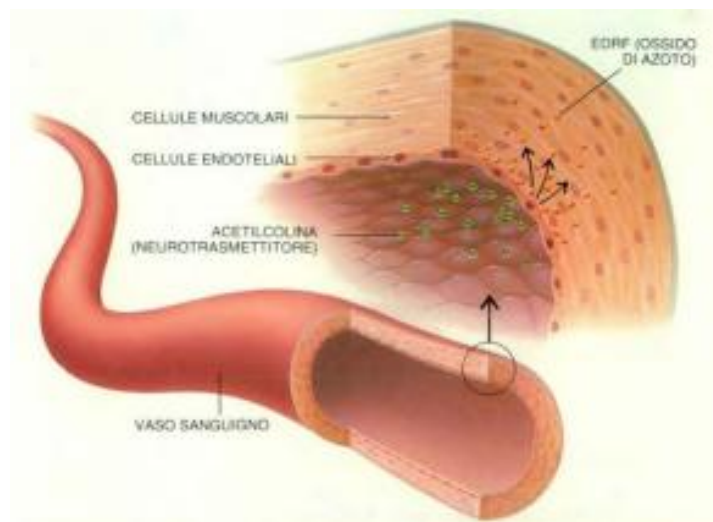


Figura 15 - Diffusione dell'ossido d'azoto (EDRF) dalle cellule endoteliali alle muscolari lisce

Nelle cellule endoteliali svolge un ruolo fondamentale il calcio citosolico che, legandosi alla calmodulina, attiva l'enzima ossido nitrico sintetasi (NOS), il quale trasforma l'arginina in citrullina e NO (figura 16).

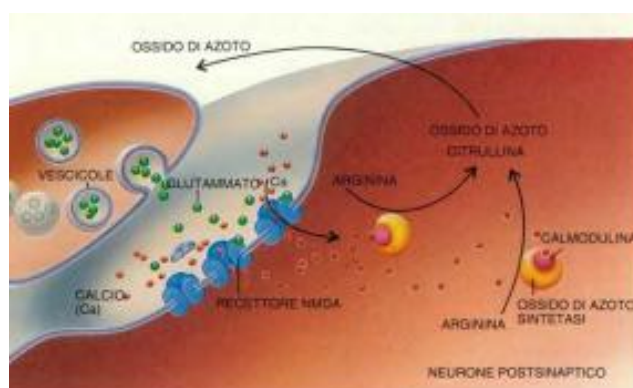


Figura 16 - Legame calmodulina-NOS e biosintesi del NO

L'NO diffonde a livello delle cellule muscolari lisce e attiva la guanilato ciclasi solubile; in questo modo è prodotta più cGMP che attiva, a sua volta, una protein-chinasi dipendente dal cGMP (PKG). La cGMP interviene nel rilassamento vasale perché permette di liberare meno calcio a livello dei depositi intracellulari, impedendo l'attivazione del complesso actina-miosina. Il legame dell'NO alla guanilatociclasi avviene a livello del gruppo eme e altera la struttura tridimensionale del complesso coordinante l'atomo di ferro: tale processo permette all'enzima di funzionare e sintetizzare cGMP da GTP.

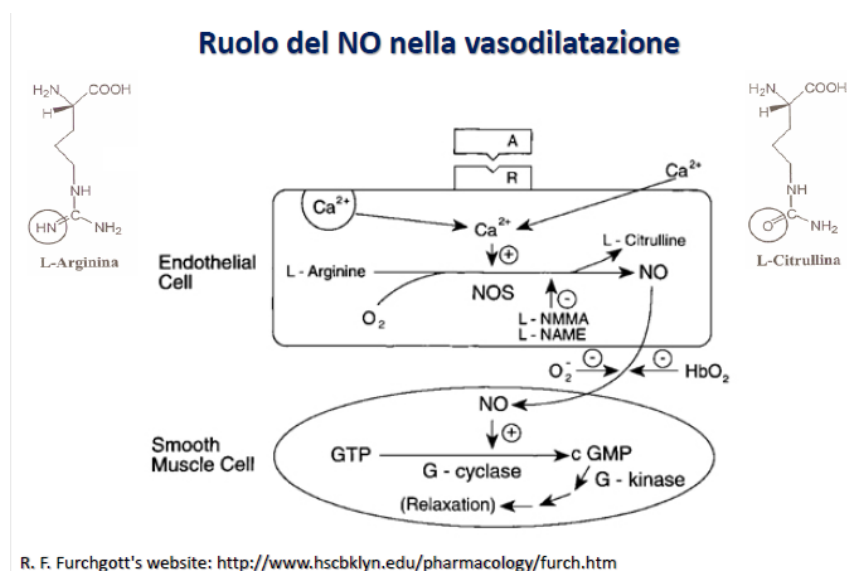


Figura 17 - Il ruolo del NO nella vasodilatazione

Un aspetto molto importante che caratterizza l'azione dei nitrovasodilatatori è il ruolo dei gruppi tiolici (-SH) nella liberazione di NO. È stata infatti dimostrata la correlazione tra quantità di gruppi tiolici presenti e l'effetto vasodilatatorio. In particolare, evidenze sperimentali hanno confermato la capacità in vitro dell'acido etacrinico di ridurre la vasodilatazione da nitroglicerina e della N-acetilcisteina di amplificare tali effetti grazie all'induzione dei tioli. Ad eccezione del **Nitroprussiato di sodio** che lo rilascia spontaneamente, nelle molecole degli altri nitroderivati sono necessari gruppi tiolici per liberare NO. Quando si somministra un nitroderivato, infatti, dagli $-NO_2^-$ si formano NO e i metaboliti nitroso-tiolici del derivato (prodotti a livello intracellulare) riducono gli ioni ferro e danno origine a gruppi S-S (figure 18 e 19). Questa riduzione è alla base del marcato aumento dell'attività guanilato-ciclasica e dell'effetto vasodilatatorio mediato da nitroderivati. Del resto, la scarsa presenza di gruppi sulfidrilici durante questo processo metabolico è, insieme a vari meccanismi fisiologici, una delle maggiori cause di tolleranza ai nitrati.

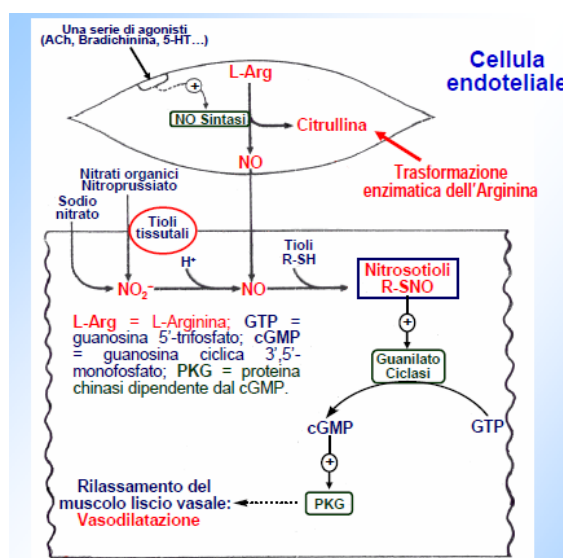


Figura 18 - Cascata di eventi determinanti il rilassamento vasale

**MECCANISMO DI AZIONE DEI NITRODERIVATI:
GENERATORI O LIBERATORI DI MONOSSIDO DI AZOTO (NO)**

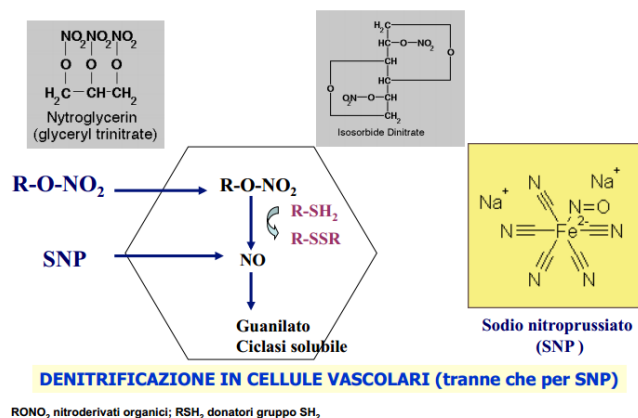


Figura 19 - Meccanismo di azione dei nitroderivati

I nitrati organici, inoltre, possono aumentare le concentrazioni di cGMP all'interno delle piastrine, inibendone la loro aggregazione. Queste azioni farmacologiche sono evidenziabili essenzialmente sulle porzioni di vasi sanguigni con endotelio danneggiato che rendono vantaggioso l'utilizzo nella farmacoterapia di eventi ischemici acuti. Il NO, dunque, non ha solo azioni emodinamiche ma anche azioni cellulari anti-infiammatorie, antiaggreganti, immunomodulatrici e azioni di controllo sul rimodellamento vascolare. Altri eventi prodotti dall'NO sono la produzione di prostaglandina E e di PGI₂. Un ulteriore effetto dei nitrati consiste nella apertura dei canali del potassio con conseguente iperpolarizzazione della membrana muscolare. Tali effetti si esplicano con una drastica diminuzione delle resistenze periferiche, soprattutto di quelle venose. Le vene, così dilatate, fungono da vasi di capacitance, accogliendo una quantità maggiore di sangue e provocando sia una riduzione del ritorno venoso, sia una riduzione del pre-carico. La riduzione del pre-carico comporta un minore lavoro miocardico (riduzione post-carico, ossia delle resistenze vascolari periferiche) e una riduzione della richiesta di ossigeno (figura 20).

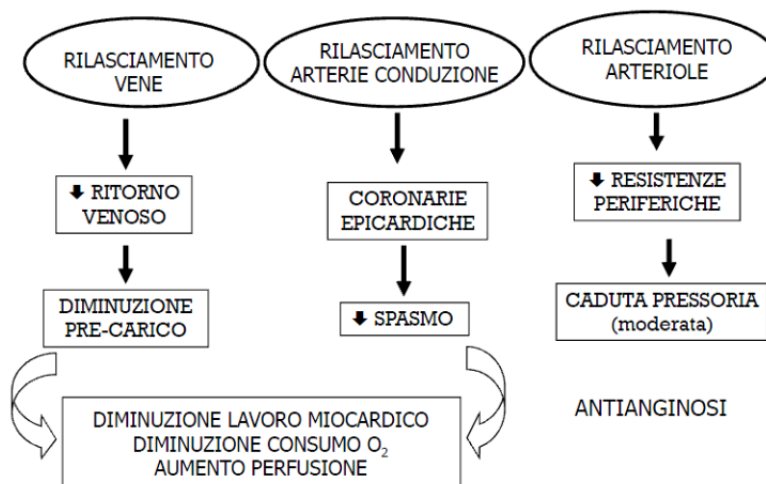
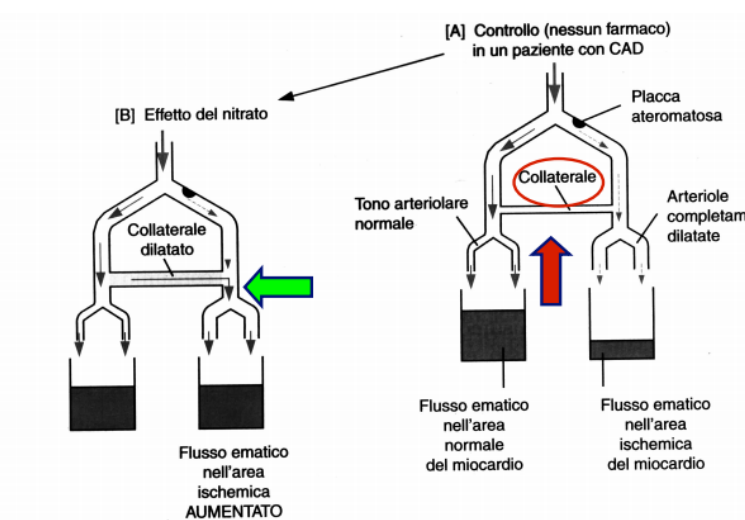


Figura 20 - Attività degli Antianginosi

I vasi venosi di capacitance sono più sensibili rispetto ai vasi coronarici e di resistenza che si vasodilatano a dosi maggiori. È importante sottolineare che i nitroderivati, a differenza dei farmaci coronarodilatatori (che saranno analizzati più avanti), non aumentano il flusso cardiaco nelle aree normali, ma hanno la capacità di ridistribuire il flusso quando la circolazione coronarica è compromessa a causa di una placca ateromatosa. In tal modo, facilitano il circolo collaterale a beneficio delle aree ischemiche, secondo un meccanismo ancora non chiaro (figura 21). Possiedono, inoltre, una modesta azione coronarodilatatrice che agisce direttamente nelle forme di angina causate da spasmo coronarico, similmente ad alcune diidropiridine.



Effetto di nitrati organici sulla circolazione coronarica:

A) situazione di ischemia **non** trattata.

B) i nitrati dilatano **i vasi collaterali**, permettendo un maggior flusso ematico nelle aree sottoperfuse.

Figura 21 - Effetto sul flusso sanguigno del cuore

Gli effetti collaterali di questi farmaci sono l'ipotensione posturale per vasodilatazione venosa, la tachicardia riflessa per attivazione simpatica riflessa da ipotensione, l'irrequietezza e la cefalea per vasodilatazione delle arterie craniche. Si possono manifestare anche fenomeni di tolleranza come chiarito nella figura 22.

Nitriti e Nitrati organici: Limitazioni

Effetti collaterali

- Ipotensione posturale
- Mal di testa, confusione
- Nausea
- Irrequietezza

Tolleranza

- Di origine multifattoriale (deplezione di gruppi -SH, ormonale, neurogena etc.)
- Si verifica con tutti i nitroderivati ed è dose-dipendente; regredisce dopo sospensione del trattamento per almeno 24h
- Si può ridurre significativamente adottando un schema terapeutico intermittente e riducendo i dosaggi ai minimi efficaci

Figura 22 - Nitriti e Nitrati organici: limitazioni

Il metabolismo epatico per idrolisi riduttiva a opera della glutazione-nitrato reductasi è il fattore limitante della biodisponibilità e della durata d'azione (ma anche attività extraepatiche come il metabolismo a livello delle pareti dei vasi) dei nitriti e nitrati organici. Per questa ragione, questi farmaci hanno diversi regimi posologici per minimizzare i fenomeni di tolleranza; la nitroglicerina è usata durante gli attacchi acuti d'emergenza per via sublinguale o via endovenosa, ma nella profilassi sono disponibili diverse formulazioni ritardo come i cerotti transdermici (figura 23).

Nitriti e Nitrati Organici: Formulazioni

1. Compresse sub-linguali:

- Azione rapida (15-100 sec) di breve durata
- Usato negli attacchi di angina (soprattutto glicerile trinitrato e nitrito di isoamile)

2. Endovena

- Azione rapida (1-2 min) di brevissima durata
- Usato nella terapia di urgenza (soprattutto glicerile trinitrato e nitrito di isoamile)

3. Compresse a lento rilascio

- Usati nella profilassi della patologia ischemica (nitrati organici a lunga durata)

4. Cerotti transdermici

- Insorgenza dell' azione lenta (60 min); lunga durata (4-8h)
- Usati nella profilassi a lungo termine della patologia ischemica

Il metabolismo epatico (idrolisi riduttiva da parte della glutazione–nitrito reductasi) è il fattore determinante biodisponibilità e durata d'azione

Figura 23 - Nitriti e Nitrati organici: limitazioni

Inoltre, è importante ricordare che l'aumento dei livelli di cGMP per inibizione delle fosfodiesterasi (PDE) a opera di farmaci come il Sildenafil (figura 24), rende l'associazione di tali farmaci con nitrati potenzialmente molto pericolosa, in quanto potrebbe causare un eccessivo abbassamento della pressione sanguigna, dannoso per la salute, soprattutto per quei pazienti che hanno sofferto o sono a rischio di patologie cardiache come infarto e angina pectoris: una severa ipotensione può causare un ictus o un attacco cardiaco perché il flusso sanguigno trasportato al muscolo del cuore non è sufficiente.

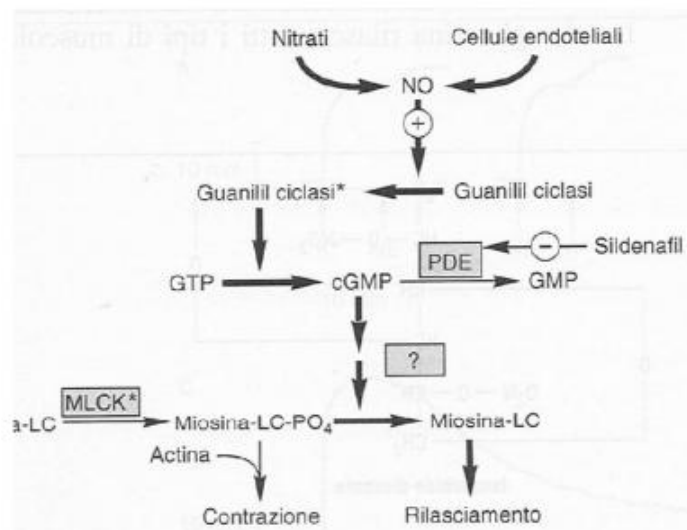


Figura 24 - Inibizione delle PDE a opera del Sildenafil

Un caso particolare è rappresentato da un profarmaco di associazione come la **Molsidomina** (N-etossicarbonil-3-morfolino-sidnonimina). La Molsidomina è un derivato morfolinico di seconda generazione, convertito a livello epatico nel derivato attivo **Linsidomina**, a sua volta convertito in un donatore di NO (figura 25).

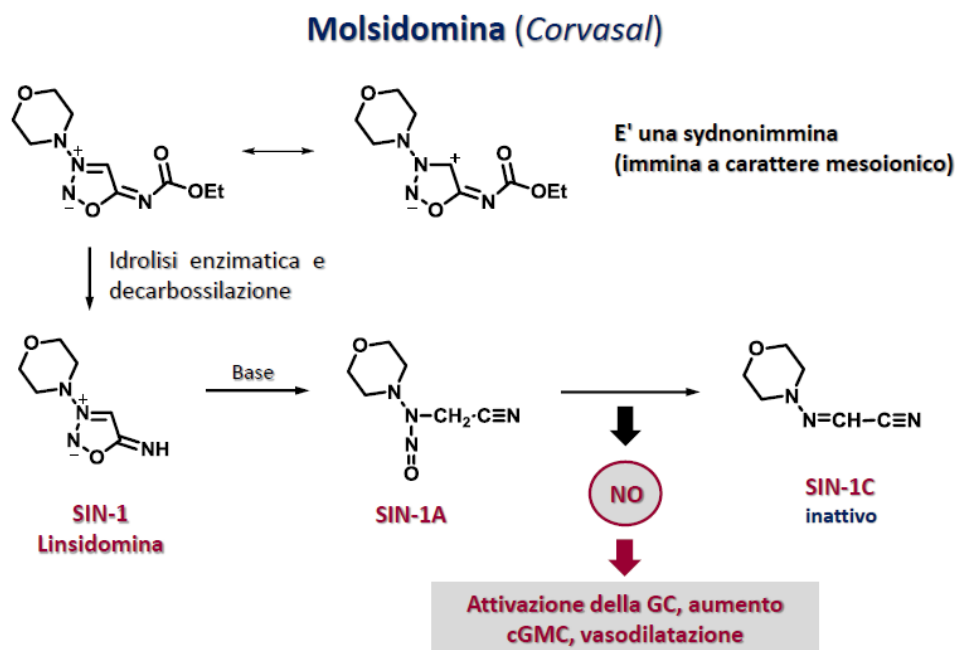


Figura 25 - Molsidomina

Questo farmaco presenta un effetto più lento e una durata d'azione più lunga rispetto ai nitrati convenzionali, a causa della sua lenta velocità di conversione in Linsidomina. Non si verifica alcuna assuefazione anche dopo trattamenti prolungati perché i metaboliti della Molsidomina producono NO senza necessità di enzimi o cofattori. Effetti positivi nel trattamento della angina si manifestano ancor prima che intervenga l'effetto vasodilatatore dell'NO che viene generato: una possibile spiegazione potrebbe essere ricercata nell'attivazione dei canali del potassio.

b) Coronodilatatori

I Coronarodilatatori rappresentano un approccio terapeutico differente rispetto ai nitrati e nitriti organici. Questi farmaci, infatti, favoriscono l'afflusso di sangue al miocardio (figura 26).

1. Dipyridamolo

2. Idralazina e derivati

3. Derivati della khellina:

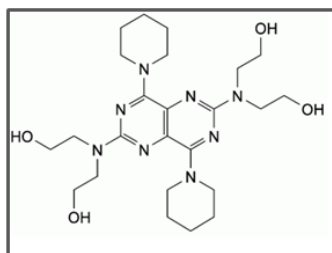
- **Struttura benzofuranica (amiodarone)**
- **Struttura cromonica**

Figura 26 - Coronodilatatori

Un importante esponente di questa classe è il **Dipyridamolo**, un farmaco dal meccanismo d'azione molto complesso, che genera una prolungata e selettiva vasodilatazione coronarica aumentando il flusso ematico coronario attraverso la dilatazione selettiva delle arterie coronariche. È usato in associazione ad un anticoagulante orale nella profilassi della tromboembolia e in presenza di protesi meccaniche valvolari cardiache. Il suo effetto antiaggregante è da ricondurre all'inibizione della captazione dell'adenosina (vasodilatatore naturale) e all'inibizione della sua degradazione metabolica negli eritrociti e nelle cellule endoteliali. Pertanto, maggiori livelli intracellulari di adenosina e di cAMP nella cellula

muscolare liscia, hanno come risultato la vasodilatazione mediata da una inibizione della fosfodiesterasi III (figura 27)

Dipiridamolo



Notevole attività antiaggregante e coronaro-dilatatrice

Meccanismo d'azione

- **Aumenta la concentrazione extracellulare di adenosina (vasodilatatore naturale):**
 - inibendone il riassorbimento negli eritrociti e nelle cellule endoteliali
 - inibendone la degradazione metabolica (inibizione della adenosina deaminasi)

Uso

- **Terapia aggiuntiva a un anticoagulante orale per la profilassi della tromboembolia (Aggrenox: formulazione in combinazione con acido acetilsalicilico - ASA)**
- **Prevenzione dell'ictus ischemico e degli attacchi ischemici**

Figura 27 - Dipiridamolo

Lo stato delle arterie coronariche può influenzare la risposta del Dipiridamolo sul flusso coronario e sugli effetti metabolici. Il flusso ematico cresce dell'80% in un vaso coronario non ostruito e del 40% in una arteria coronaria in stenosi. Il Dipiridamolo favorisce, dunque, le aree ischemiche recuperando più sangue nelle aree non ischemiche (figura 28).

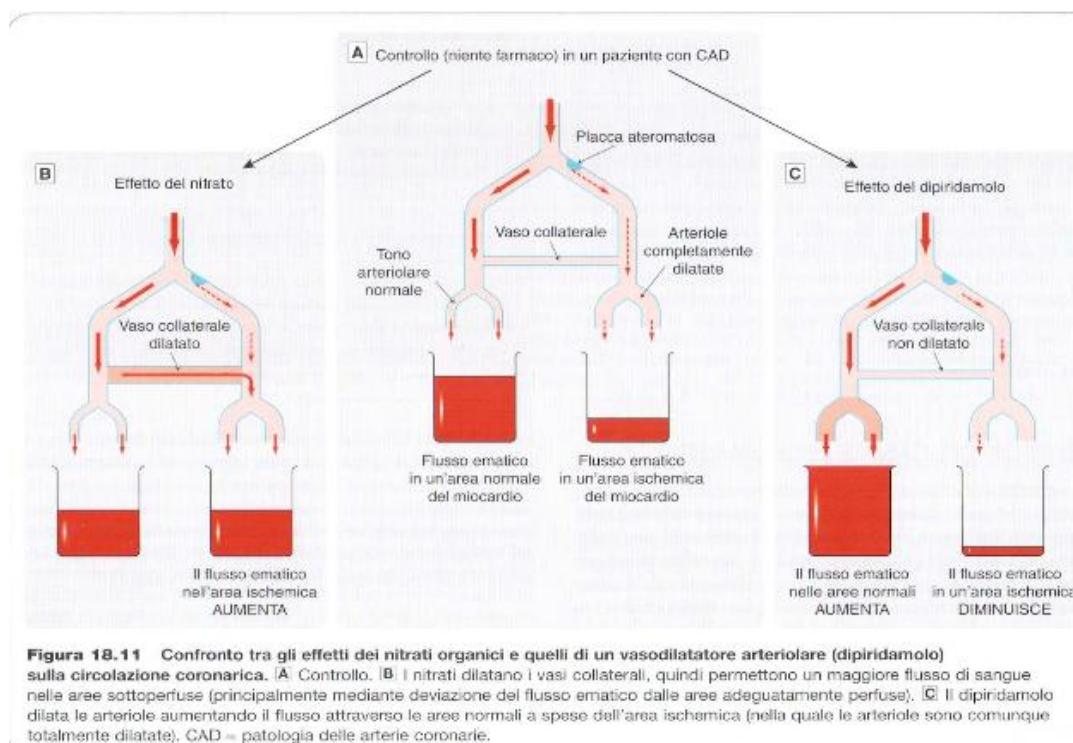


Figura 28 - Confronto tra gli effetti dei nitrati organici e quelli di un vasodilatatore arteriolare

Numerosi sono i sistemi fisiologici coinvolti nella vasodilatazione arteriolare: infatti, può produrre effetti vasodilatatori qualsiasi agente in grado di attivare la guanilato-ciclasi o l'adenilato-ciclasi, catalizzando la formazione di cGMP e cAMP. Il nucleotide cGMP, oltre ad attivare la miosina fosfatasi

con conseguente defosforilazione della miosina, inibisce il flusso di calcio all'interno della cellula, attiva i canali del potassio e diminuisce la concentrazione di inositolo trifosfato. La vasodilatazione indotta dal cAMP risulta, invece, associata all'inattivazione per fosforilazione di MLCK. È interessante notare che, mentre a livello cardiaco il cAMP rafforza le contrazioni, a livello della muscolatura liscia produce rilassamento. I vasodilatatori vengono impiegati nella prevenzione e nel trattamento di varie affezioni cardiache e circolatorie con il fine principale di ridurre l'ipertensione. Tuttavia l'effetto ipotensivo può provocare, tramite mediazione di fattori nervosi e umorali, risposte compensatorie che contrastano l'azione dei farmaci. Per questa ragione, è opportuno associare i vasodilatatori ad altri farmaci antipertensivi. Tra questi vasodilatatori possono essere annoverati **Idralazina** e **derivati** (figura 29), sostanze dal meccanismo non noto che sembrano avere attività sui canali del potassio, e i **derivati della Khellina** (figura 30), un furocromone (composto derivato da cromone e furano) estratto dalla pianta Ammi visnaga.

Vasodilatatori diretti: Idralazina e derivati

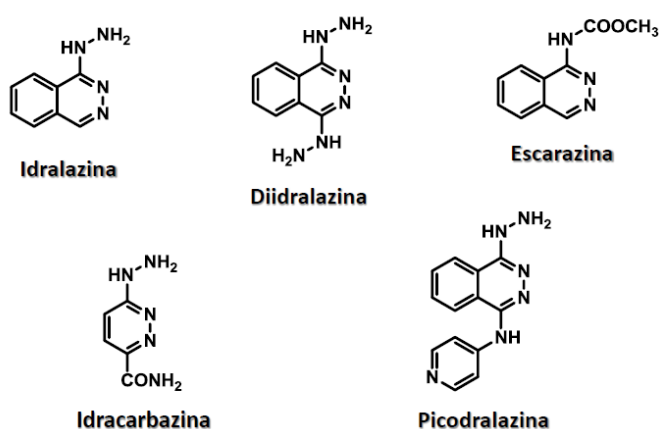


Figura 29 - Vasodilatatori diretti: Idralazina e derivati

Derivati della Khellina



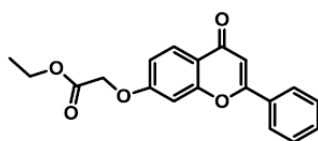
Sviluppo di analoghi per incrementare gli effetti cardiaci

- ↓ **Semplificazione molecolare**
- A) Derivati benzofuranici
- B) Derivati cromonici

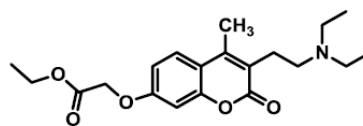
Figura 30 - Derivati della Khellina

Tra i derivati cromonici si segnalano l'**Eflossato** e il **Carbocromene** (figura 31).

Derivati della Khellina - Cromoni



Eflossato



Carbocromene

- Coronarodilatatori e spasmolitici usati nelle coronaropatie e come coadiuvanti delle terapie cardiotoniche
- Sono impiegati nell'insufficienza coronarica acuta e cronica, negli stati anginosi, infartuali e postinfartuali

Figura 31 - Derivati della Khellina

c) Attivatori dei canali del potassio

I canali del potassio svolgono la fondamentale funzione di stabilizzare il potenziale di riposo di una membrana. Essi intervengono nella fase di ripolarizzazione dopo un potenziale d'azione e sono importanti perché condizionano l'intervallo tra un potenziale endogeno e un altro in caso di scariche ripetitive poiché la loro attività dipende dall'intervallo tra un potenziale e l'altro di quelle strutture che scaricano in maniera continuativa (figura 30).

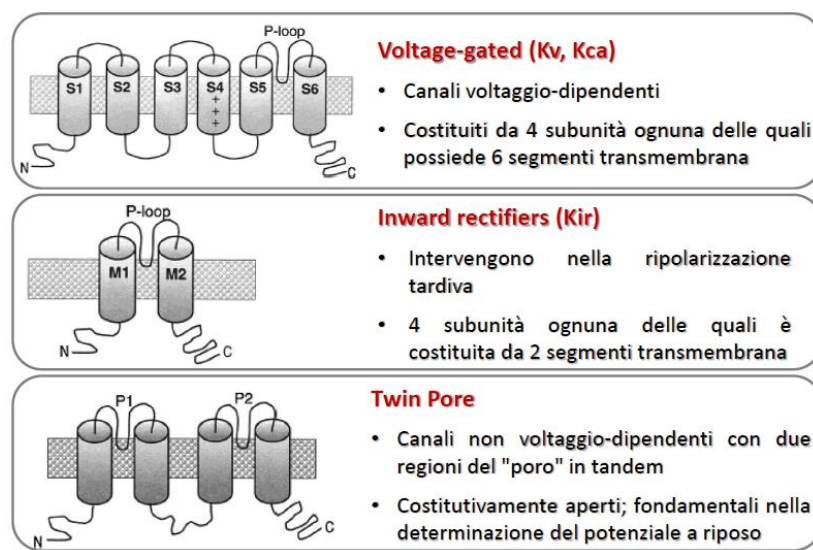


Figura 32 - Canali del potassio

I canali del potassio sono un target per tutta una serie di potenziali applicazioni terapeutiche dall'angina alle ischemie, dall'ipertensione all'asma (figura 33).

Potenziati applicazioni terapeutiche

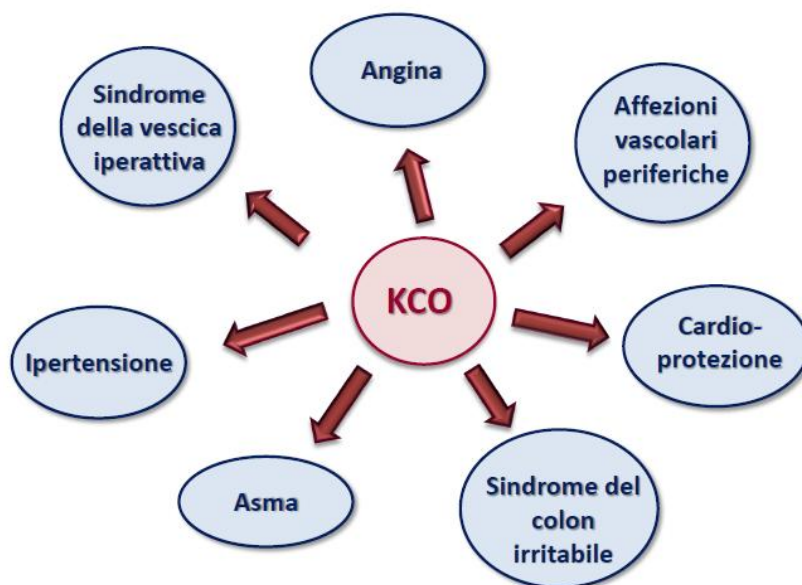
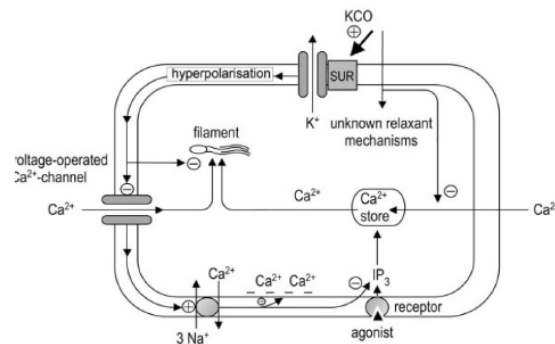


Figura 33 - I canali del potassio: potenziali applicazioni terapeutiche

In particolare, a livello cardiaco, i canali del potassio sono collegati allo stato metabolico della cellula e si aprono quando i livelli di ATP calano, apportando iperpolarizzazione e intervenendo così in situazioni metaboliche critiche per la cellula (figura 34).

Canali del potassio sensibili all'ATP nelle cellule cardiache

Attivatori dei canali del potassio (KCO: potassium channel openers)



- I canali si aprono anche in condizioni di ischemia (\downarrow ATP), proteggendo le cellule da un sovraccarico di calcio
- I KCO possono essere usati come vasodilatatori e antiischemici

Figura 34 - Canali del potassio sensibili all'ATP nelle cellule cardiache

Tra le numerose sostanze che attivano questi canali ci sono carbinoli come il **Minossidile** e **Diazossido**. Il Minossidile - che mostra effetti particolarmente evidenti a livello di arterie e arteriole, dove è elevato il tono della muscolatura liscia - è utilizzato solo in casi gravi perché ha un effetto collaterale come l'irsutismo. Per tale ragione, il Minossidile è usato prevalentemente a livello topico nella alopecia androgenetica. Il Diazossido, invece, mostra come effetto collaterale iperglicemia o ritenzione idrico-salina (analogia strutturale con i diuretici).

Attivatori dei Canali del Potassio (KCO)

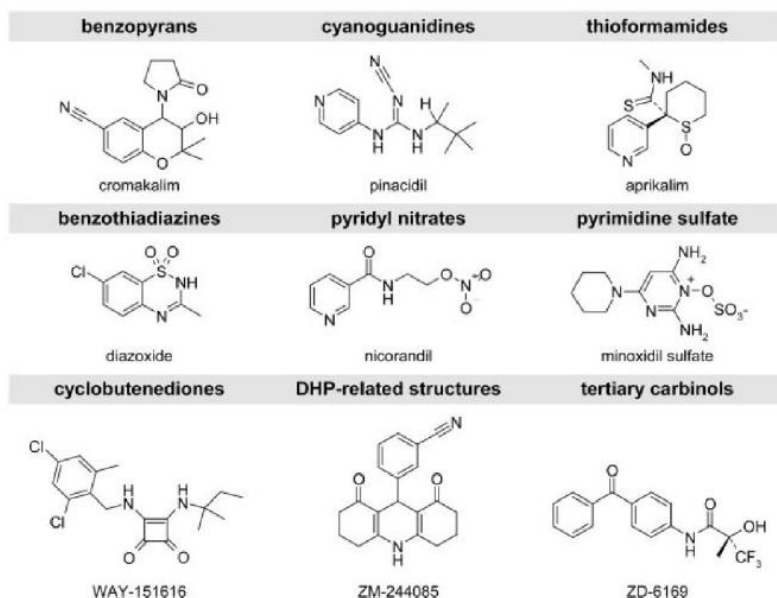


Figura 35 - Attivatori dei canali del Potassio

Tra i benzopirani vi è il **Cromakalim** (figura 36), il cui sviluppo farmaceutico deriva da un β -bloccante, la cui SAR è deducibile dalla figura 37.

Benzopirani: Scoperta del Cromakalim

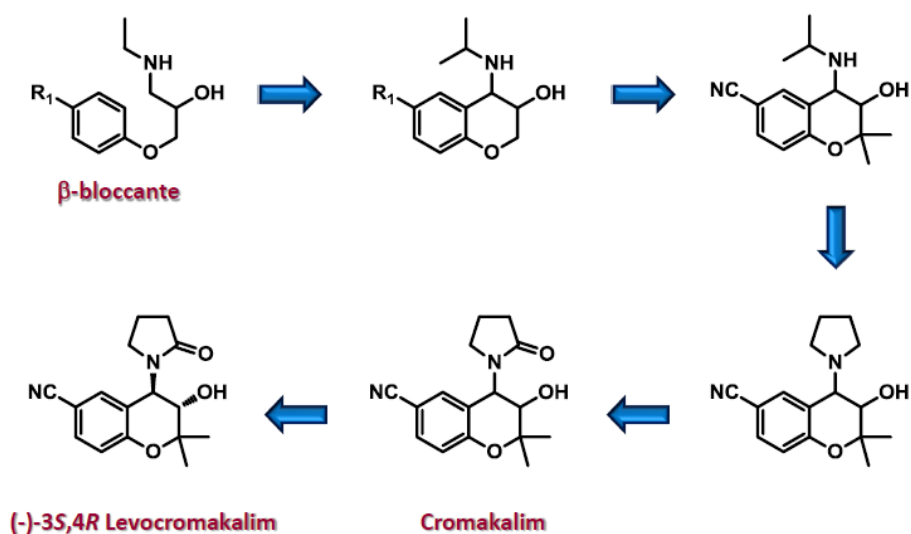


Figura 36 - Benzopirani

Benzopirani: SAR

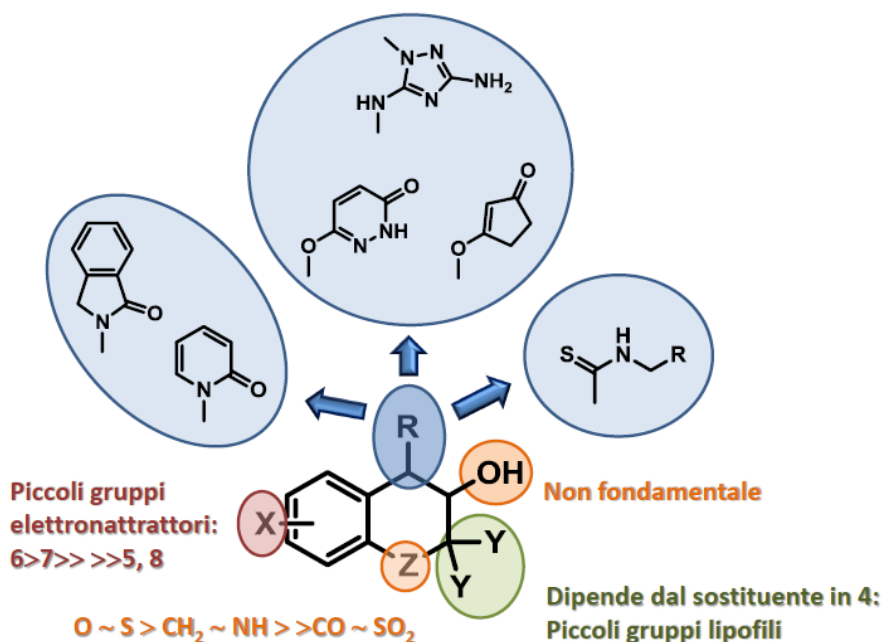


Figura 37 - Benzopirani: SAR

Il **Pinacidil** e l'**Aprikalim** derivano, come il Cromakalim, dai β -bloccanti (figure 38 e 39).

Cianoguanidine: Pinacidil

(-)-R Pinacidil: eutomero

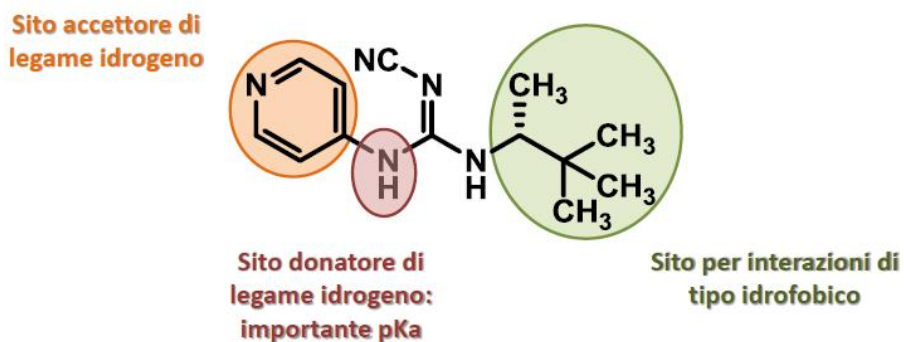


Figura 38 - Cianoguanidine: Pinacidil

Tioformamidi: Aprikalim

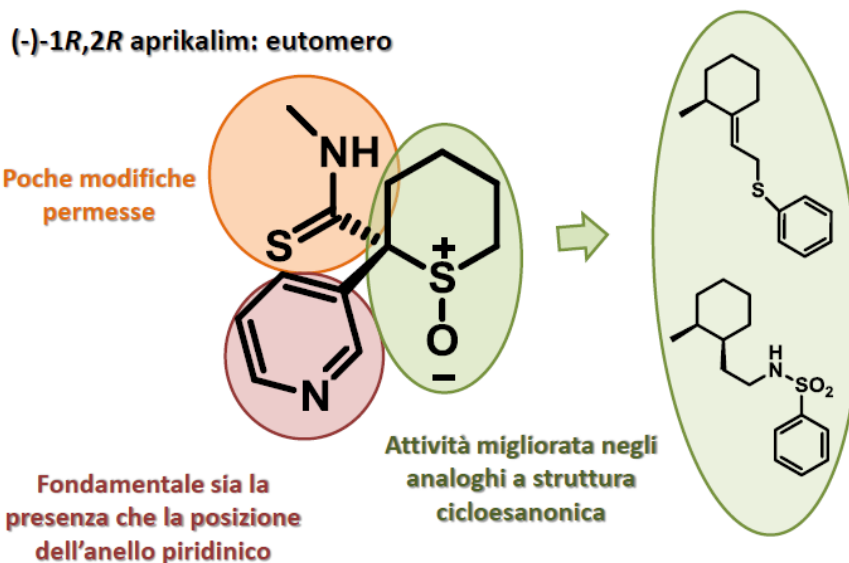


Figura 39 - Tioformamidi: Aprikalim

d) Calcio antagonisti e β -antagonisti utilizzati nel trattamento dell'angina

Per il trattamento preventivo dell'angina pectoris si impiegano farmaci calcio antagonisti come la **Nifedipina**, la **Nicardipina**, l'**Amlodipina** (derivati diidropiridinici), il **Diltiazem** (derivato benzotiazepinico), il **Verapamil**, il **Gallopamil**, l'**Anipamil** (derivati fenilalchilamminici), il **Bepridil** (che possiede una struttura diamino-propanol-etera, attivo anche sui canali del potassio) e farmaci β -bloccanti come le arilossi-propanolammine cardioselettive, già analizzati in precedenza (figure 40 e 41).

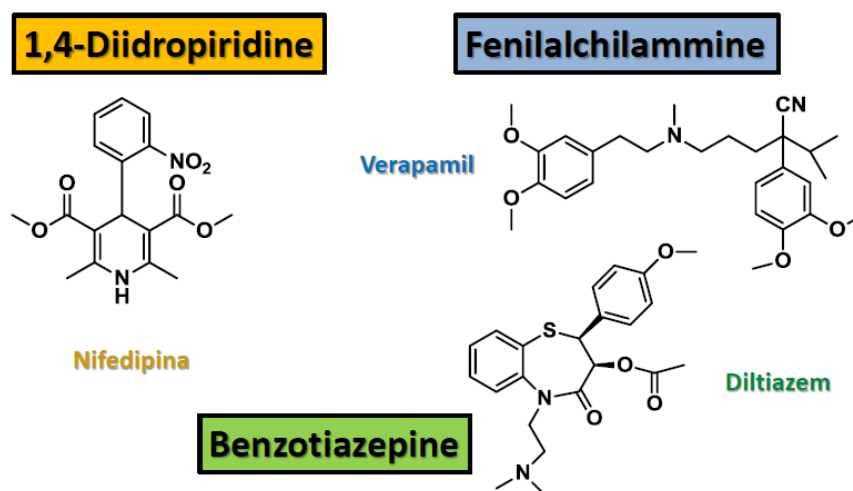
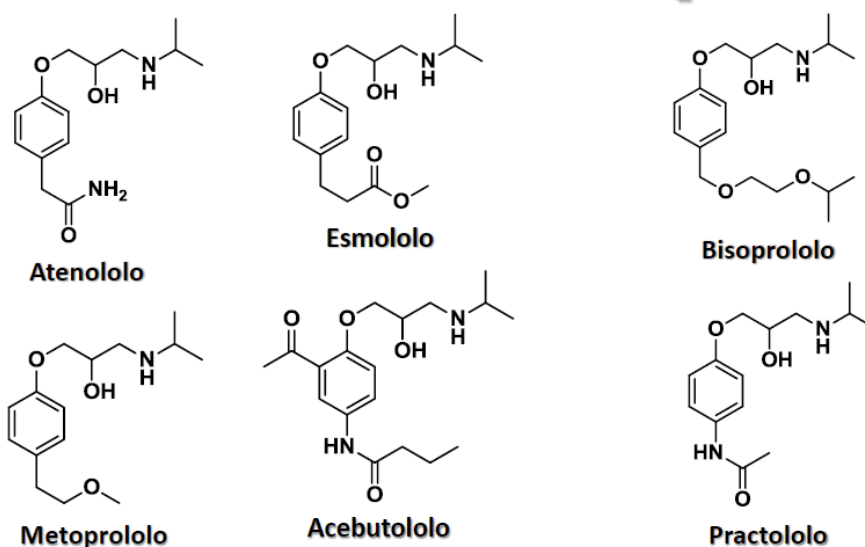


Figura 40 - Classi di calcio antagonisti

Derivati Arilossipropanolamminici β_1 SelettiviFigura 41 – β -bloccanti cardioselettivi

Il calcio, come già ricordato, ha un ruolo fisiologico in molti meccanismi enzimatici, per tale ragione gli effetti dei bloccanti dei canali del calcio sono spesso la risultante di differenti azioni farmacologiche su vari tessuti. Il tessuto muscolare del miocardio e quello delle pareti vascolari arteriose sono i distretti direttamente coinvolti nella sintomatologia anginosa. Poiché la forza di contrazione del cuore dipende dal calcio, questi farmaci hanno sul cuore un effetto inotropo negativo. Del resto, la tensione della muscolatura liscia vascolare dipende dalla mobilitazione di ioni calcio in quanto (sebbene il meccanismo di base della contrattilità del tessuto vascolare sia diverso da quello cardiaco) la riduzione di flusso degli ioni calcio induce una vasodilatazione delle arteriole. Le pareti venose risultano essere meno influenzate dai bloccanti dei canali del calcio. L'effetto inotropo negativo e la vasodilatazione arteriosa determinano rispettivamente una diminuzione del carico di lavoro cardiaco e del post-carico. Il pre-carico, invece, non è influenzato a causa della minore sensibilità dei tessuti venosi nei confronti di questi farmaci (figura 42).

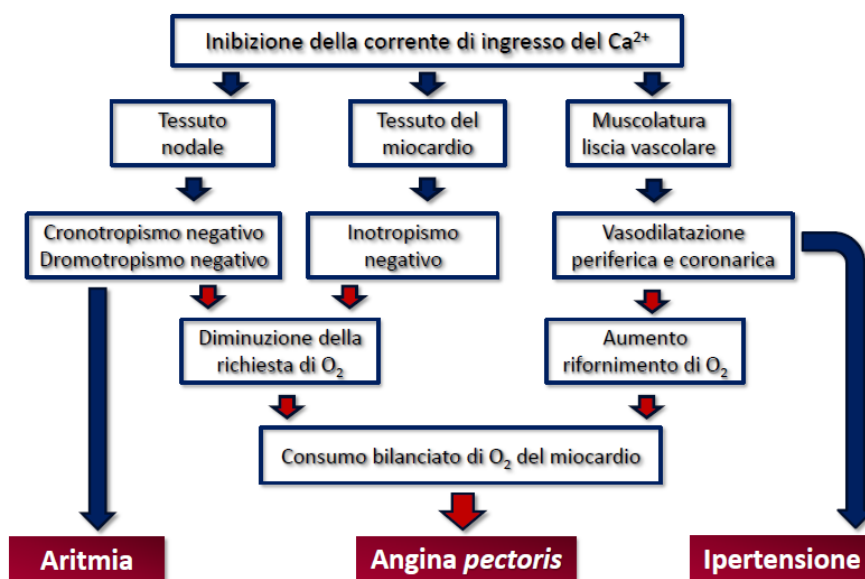


Figura 42 - Effetti terapeutici dei calcio antagonisti

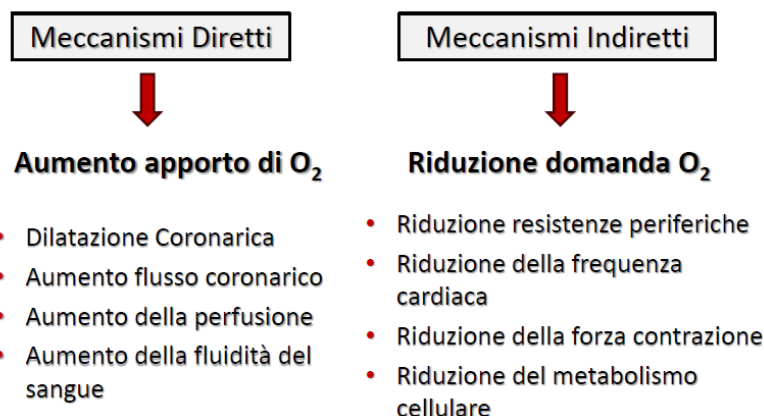
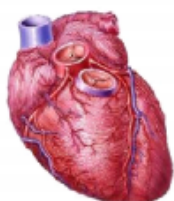


Figura 43 - Meccanismi diretti e indiretti dei calcio antagonisti

Gli effetti dei bloccanti dei canali del calcio sul miocardio e sulle arterie variano da una classe all'altra. Il Verapamil e il Diltiazem hanno influenza sia sul cuore che sulle pareti arteriose; le diidropiridine hanno effetti molto contenuti sul tessuto cardiaco, ma hanno una maggiore specificità per il tessuto vascolare e arteriolare. Per questa ragione il Verapamil e il Diltiazem sono utilizzati in clinica per il controllo dell'angina, dell'ipertensione e delle aritmie cardiache, mentre le diidropiridine sono usate più frequentemente come agenti antianginosi ed antipertensivi. La Nicardipina, invece, avendo un effetto inotropo negativo minore di quello della Nifedipina, è preferita nelle terapie per pazienti affetti da angina pectoris o ipertensione associate a un'insufficienza cardiaca congestizia.

β- ANTAGONISTI

β₁ selettivi a lunga durata d'azione (es. atenololo, metoprololo)



Frequenza cardiaca diminuita

Velocità di conduzione A-V rallentata

Effetto inotropo negativo:

Consumo di ossigeno miocardico diminuito

Pressione arteriosa ridotta

Figura 44 - β-bloccanti

Gli effetti benefici dei β-bloccanti nel trattamento dell'angina sono legati alla riduzione della frequenza cardiaca mediata dai recettori β₁ al miocardio e della contrattilità (effetto cronotropo e inotropo negativi), che riducono le richieste di energia e, quindi, di ossigeno da parte del cuore. Inoltre, antagonizzano il rilascio di renina, impedendo l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, determinando una riduzione della pressione arteriosa. I più utilizzati nella terapia dell'antianginosa sono **Atenololo**, **Metoprololo** e **Bisoprololo**. Alcuni derivati recenti come **Labetalolo** e **Carvedilolo**, hanno anche azione α-bloccante che contribuisce alla riduzione delle resistenze periferiche (figura 45).

Tessuto	Risposta	Recettore
Nodo SA	Aumento frequenza	β_1
Atrio	Aumento forza di contrazione e velocità di conduzione	β_1, α_1
Nodo AV	Aumento automatismo e velocità di conduzione	β_1

- Impiegati, da soli od in associazione, nel trattamento di diverse patologie cardiache
- Riducono il lavoro del cuore, migliorano la tolleranza allo sforzo e attenuano i sintomi nei pazienti con angina

Figura 45 - Localizzazione dei recettori adrenergici al tessuto cardiaco

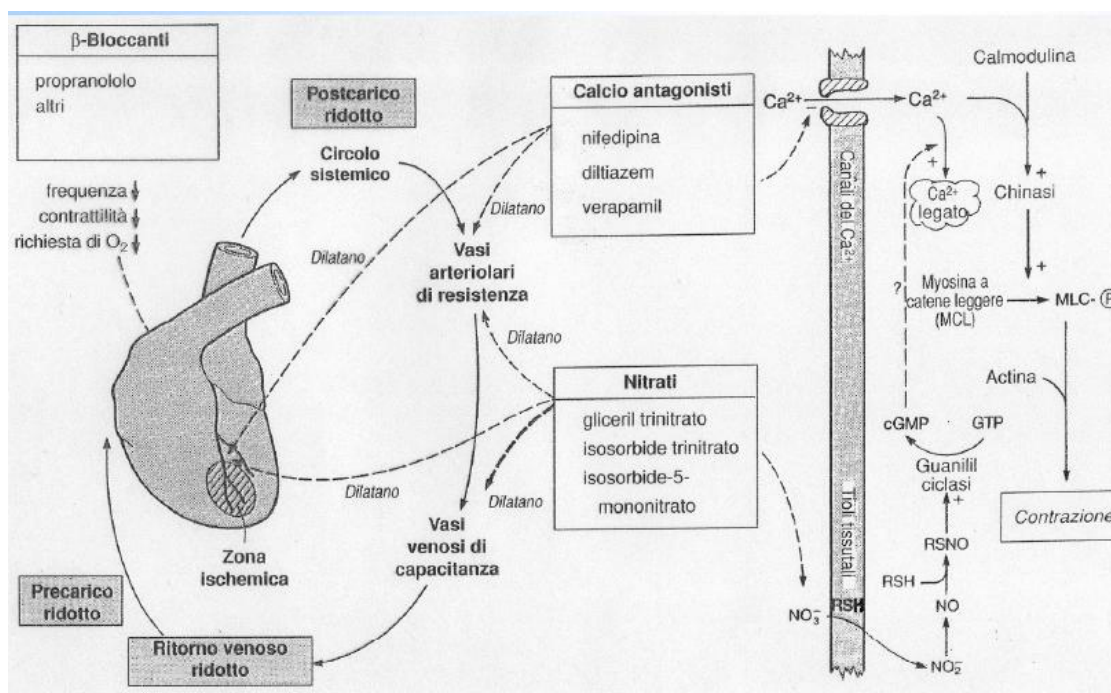


Figura 46 - Riepilogo farmaci antianginosi

Capitolo Undicesimo

Farmaci attivi sul sistema renina angiotensina

PUNTI CHIAVE

- ✓ L'ipertensione arteriosa è una patologia caratterizzata da un aumento costante e non occasionale della pressione arteriosa, che talvolta è asintomatica fino alla comparsa di complicanze.
- ✓ I meccanismi di compensazione pressoria per omeostasi sono sostanzialmente due. Il primo è basato sulla attivazione dei recettori β_1 , mentre il secondo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Questi meccanismi di omeostasi possono poi diventare bersaglio di farmaci.
- ✓ L'ipertensione si divide in due tipologie: ipertensione primaria o essenziale e ipertensione secondaria o sintomatica. L'ipertensione primaria o essenziale si riscontra nel 90% dei casi. L'ipertensione secondaria o sintomatica è, invece, la conseguenza di diverse patologie come quelle renali, vascolari o quelle connesse all'obesità.
- ✓ I farmaci attivi sul sistema renina angiotensina sono inibitori enzimatici o antagonisti recettoriali e sono utilizzati prevalentemente nella terapia dell'ipertensione.

11.1 INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa è una patologia caratterizzata da un aumento costante e non occasionale della pressione arteriosa, che talvolta è asintomatica fino alla comparsa di complicanze. Ciò comporta un aumento di lavoro per il cuore. La pressione arteriosa è espressa da due misure, sistolica e diastolica, che dipendono dal muscolo cardiaco che si contrae (sistole) o si rilassa (diastole) tra un battito e l'altro. I valori pressori ottimali a riposo dovrebbero essere 80 mmHg per la diastolica e 130 mmHg per la sistolica. In base a tali valori, il fenomeno dell'ipertensione si manifesta quando la diastolica supera 90 mmHg e la sistolica supera i 140 mmHg.

I farmaci attivi sul sistema renina angiotensina sono inibitori enzimatici e sono utilizzati prevalentemente nella terapia dell'ipertensione. L'ipertensione si divide in due tipologie: **ipertensione primaria** o essenziale e **ipertensione secondaria** o sintomatica.

1. L'ipertensione primaria o essenziale – dove per essenziale si intende che non se ne conosce la causa eziogenetica – si riscontra nel 90% dei casi.
2. L'ipertensione secondaria o sintomatica è la conseguenza di diverse patologie:
 - a. **Patologie renali.** La minore quantità di urina escreta produce contestualmente un aumento della volemia. Siccome la pressione arteriosa è la risultante tra gittata cardiaca e resistenze periferiche, aumentando il volume ematico, aumentano anche le resistenze. Le resistenze periferiche dipendono, inoltre, non solo dal volume ematico ma anche dal tono muscolare vasale.
 - b. **Patologie vascolari.** È possibile associare l'ipertensione ad alcune malattie vascolari poiché queste provocano la restrizione del lume vasale, che, come detto in precedenza, provoca un aumento della resistenza.
 - c. **Patologie connesse all'obesità.** L'obesità si associa spesso a iperlipidemia o ipercolesterolemia le quali provocano una maggiore viscosità del sangue che, a sua volta, richiede non solo una maggiore spinta (lavoro) a livello cardiaco, ma induce anche una maggiore pressione sulle pareti vasali.

L'ipertensione produce una serie di danni che, pur essendo conseguenza di questa malattia, tuttavia, non mostrano sintomi. Tali danni, la cui gravità dipende dalla tipologia e dalle dimensioni che l'ipertensione assume di volta in volta nei soggetti che ne sono affetti, sono, comunque, molto difficili da sanare completamente. Pertanto, il rischio di sviluppare patologie associate all'ipertensione è statisticamente molto elevato: l'iperteso, infatti, da un punto vista psicologico, non si sente un ammalato e, per questa ragione, ha difficoltà a seguire una terapia, a sottoporsi regolarmente a controlli e a modificare le sue abitudini alimentari e di vita.

Tra i rischi associati all'ipertensione si ricordano i possibili seguenti danni d'organo:

- per il cervello: infarto cerebrale, ischemia cerebrale transitoria;
- per il cuore: infarto del miocardio, angina pectoris, aritmie, danno cardiaco congestizio, cardiopatie;
- per i reni: indebolimento della funzionalità renale;
- per i vasi sanguigni: ostruzioni e stenosi aterotrombotiche, danno al fondo oculare, disturbi vascolari periferici.

11.2 MECCANISMI DI COMPENSAZIONE PRESSORIA

I meccanismi di compensazione che si attivano per omeostasi all'abbassamento di pressione sono sostanzialmente due. Il primo è basato sull'attivazione dei recettori β_1 , mentre il secondo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (figure 1 e 2). Questi meccanismi di omeostasi possono poi diventare bersaglio di farmaci.

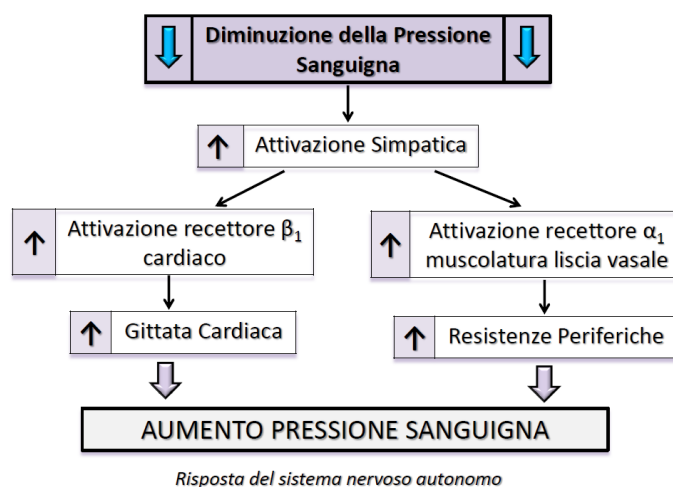
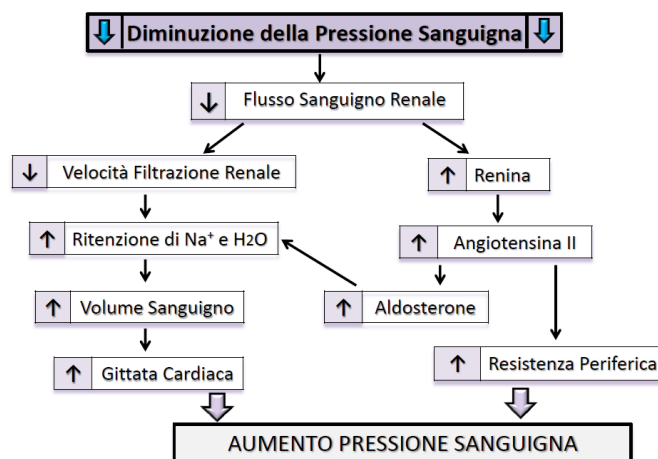


Figura 1 - Pressione sanguigna: regolazione

Il primo meccanismo di compensazione si fonda, come appena ricordato, a partire dai recettori β_1 espressi a livello cardiaco (figura 1). A questo proposito, una riduzione dei valori pressori (indipendentemente dalla causa, sia in condizioni fisiologiche che in condizioni patologiche) è percepita dai barocettori disseminati nell'organismo umano, i quali producono, come risposta compensatoria, un incremento dell'attività simpatica. Questo evento attiva, mediante la noradrenalina, i recettori β_1 espressi a livello cardiaco, determinando un effetto cronotropo e inotropo positivo. Oltre l'aumento della frequenza attraverso la stimolazione noradrenergica dei β_1 , si ha anche la liberazione di adrenalina dalla midollare del surrene. L'adrenalina va in circolo e, in tempi molto brevi, attiva i recettori adrenergici stimolando la muscolatura vasale (dove sono espressi recettori α_1). Questi recettori attivano una proteina G_q la quale, tramite una cascata di secondi messaggeri, provoca un aumento di calcio citosolico, con

conseguente contrazione muscolare che, a sua volta, incrementa le resistenze periferiche e quindi i valori pressori. Di contro, i recettori β_1 a livello cardiaco sono accoppiati a una proteina G_s che agisce sul sistema dell'cAMP, inducendo una maggiore fosforilazione dei canali del calcio cAMP dipendenti, con conseguente incremento della frequenza e della gittata cardiaca.

Il secondo meccanismo di compensazione è quello che, invece, riguarda il sistema renina-angiotensina-aldosterone (figura 2). In questo caso, l'abbassamento della pressione, riduce il filtrato renale, dando luogo all'attivazione di un enzima, la renina, responsabile della conversione dell'angiotensinogeno in angiotensina I, la quale, a sua volta, è convertita dall'*Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) in angiotensina II. L'angiotensina II provoca un aumento della contrazione vasale in quanto si lega ai recettori AT1 (che sottendono una G_q), mentre, a livello della corticale del surrene, determina un incremento della produzione di aldosterone. L'aldosterone, essendo una sostanza di natura steroidea, produce effetti a livello renale solo dopo aver legato i propri recettori citosolici. Questi ultimi, in presenza del ligando, dimerizzano e migrano nel nucleo della cellula, dove fungono da transattivatori del DNA. Inoltre, i geni specifici di cui viene attivata la trascrizione, sono quelli che portano alla formazione dei canali del sodio. Questi sono poi trasferiti a livello dei tubuli renali, dove il sodio viene in gran parte riassorbito: tutto ciò incrementa la volemia per ridotta escrezione di urine, che, a seguire, causa un aumento della gittata cardiaca, delle resistenze periferiche e, dunque, della pressione.



Risposta del Sistema Renina – Angiotensina – Aldosterone

Figura 2 - Pressione sanguigna: regolazione

11.3 I PUNTI FARMACOFORICI DELL'ANGIOTENSINA I

I farmaci attivi sul sistema renina angiotensina agiscono andando a perturbare il processo di regolazione omeostatica della pressione arteriosa (figura 3).

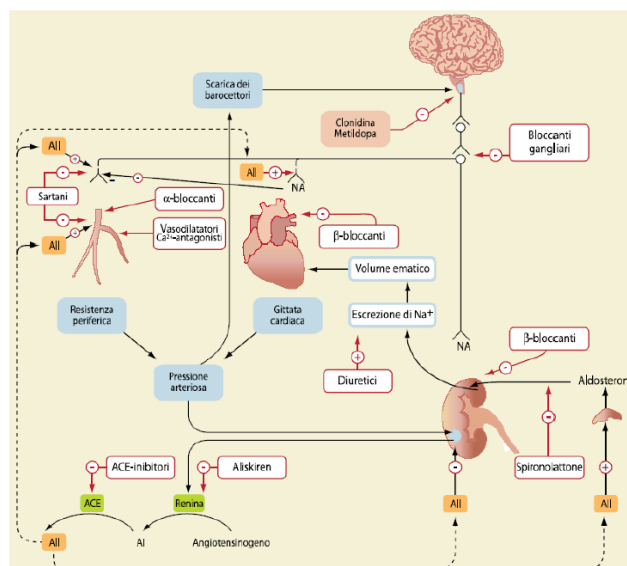


Figura 3 - Meccanismi coinvolti nella regolazione della pressione arteriosa e siti d'azione dei farmaci antipertensivi

L'angiotensina II (figura 4) è un octapeptide, frutto della metabolizzazione di una proteina circolante nel sangue chiamata angiotensinogeno, una proteina globulare di 600 amminoacidi, prodotta dal fegato, con una forma sferica in modo da scorrere meglio nel torrente circolatorio.

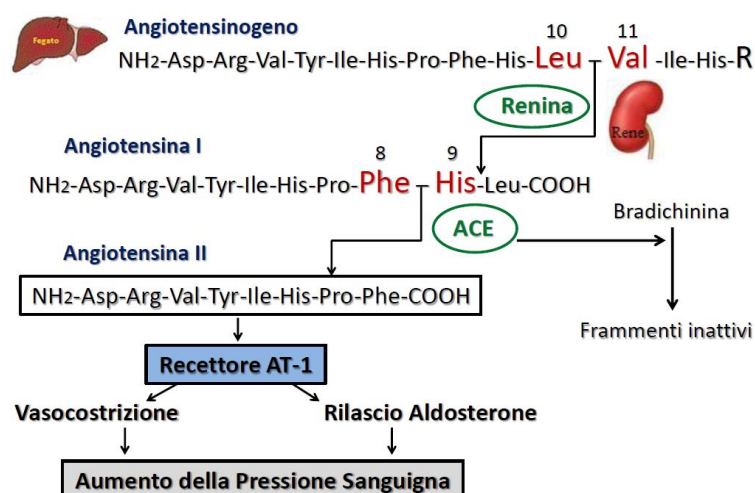


Figura 4 - Sistema renina-angiotensina-aldosterone

In particolare, quando l'angiotensinogeno arriva a livello bronchiale o a livello renale, viene metabolizzato dalla renina (endopeptidasi), che è capace di scindere un legame peptidico, generando un peptide di 10 amminoacidi: l'angiotensina I. Questa, però, non è riconosciuta da nessun recettore ed è, per tale ragione, definita inattiva; l'angiotensina I è, a sua volta, il precursore di un octapeptide che è l'angiotensina II. Tale conversione è catalizzata dall'enzima ACE. Va notato che questo enzima è una endopeptidasi che presenta un atomo di zinco nel sito catalitico fissato da due istidine e un glutammato. Infatti, l'atomo di zinco costituisce il gruppo prostetico che permette l'attività peptidasica e coordina una molecola d'acqua, la quale, andandosi ad aggiungere al legame peptidico, ne determina la scissione.

Se viene inibito l'enzima ACE, non sarà più prodotta l'angiotensina II con conseguente diminuzione della pressione (figura 5).

Inibiscono l'**ACE** (Angiotensin Converting Enzyme) responsabile della conversione dell'Angiotensina I in Angiotensina II



- Riduzione della quota ematica di Angiotensina II
- Riduzione dei livelli plasmatici e urinari di Aldosterone
- Riduzione della Noradrenalina plasmatica
- Riduzione dei livelli plasmatici e urinari di Vasopressina
- Aumento dell'attività reninica plasmatica
- Aumento della Bradichinina →
 - comparsa tosse secca, irritante entro 2 mesi dall'inizio terapia;
 - più frequente nelle femmine;
 - scomparire entro 1-2 settimane dalla sospensione del farmaco.

Figura 5 - ACE – inibitori

La strategia che si persegue per inibire l'enzima consiste nel trovare una molecola che possa accomodarsi in prossimità del sito catalitico, impedendo l'alloggiamento dell'angiotensina I. Per riuscirci, tale molecola deve assomigliare strutturalmente alle catene laterali dei due aminoacidi in prossimità del sito catalitico, cioè deve mimare gli aminoacidi in posizione 8, 9 e 10 dell'angiotensina I. L'amminoacido 10 è carbossi-terminale e, pertanto, l'inibitore enzimatico deve avere necessariamente un gruppo carbossilico (-COOH). Inoltre, per realizzare l'inibizione enzimatica, è necessario avere nella molecola una funzione basica con una elevata affinità per lo ione zinco, che ne permetta un legame più forte di quanto avverrebbe con la funzione carbonilica della catena amminoacidica. Attraverso numerose indagini condotte sul complesso enzima-substrato con i raggi X, è stato possibile identificare i seguenti quattro siti fondamentali per l'interazione tra il peptide e l'enzima di conversione:

- il **sito idrolitico**, in cui si posiziona lo zinco;
- il **sito di H-bonding**, che stabilizza il complesso di transizione, formando un ponte a idrogeno tra un donatore e il carbonile della fenilalanina;
- il **sito di accomodazione**, che comprende le tasche di posizionamento delle catene laterali degli aminoacidi di fenilalanina, leucina, istidina e prolina;
- il **sito cationico di legame**, che interagisce con la porzione carbossi-terminale della leucina in posizione 10.

Va osservato, inoltre, che questi enzimi peptidasici sono molto selettivi poiché sono capaci di riconoscere le specifiche sequenze amminoacidiche. Tale riconoscimento viene realizzato grazie a tasche idrofobiche di accomodazione (figura 6). Chiaramente, maggiore sarà la complementarità, più efficace sarà il riconoscimento. Queste tasche vengono indicate con la lettera *S* (che sta per *sito*) e, in particolare, con S_1 , S_2 , S_3 (eccetera), quando accolgono la porzione più lunga del peptide da tagliare; con S_1' , S_2' , S_3' (eccetera), quando accolgono le catene laterali degli aminoacidi della porzione più corta del peptide.

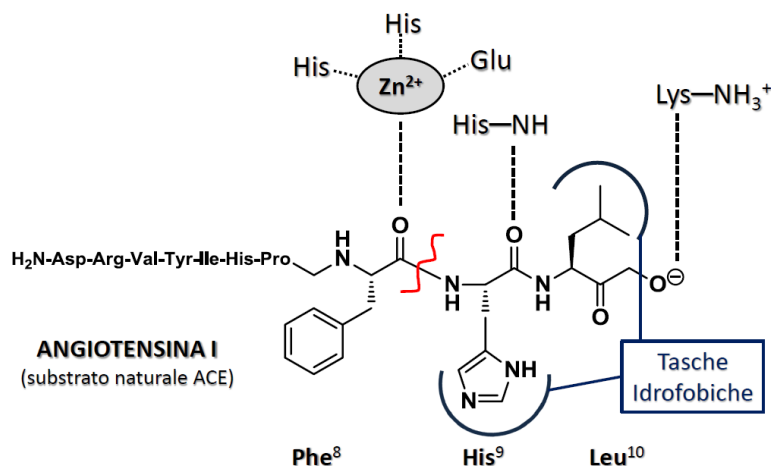


Figura 6 - Interazioni ACE-angiotensina I

Le posizioni 1 fanno riferimento alle tasche in prossimità del sito di taglio peptidico, quelle 2 sono immediatamente adiacenti alle prime e così via (figura 7).

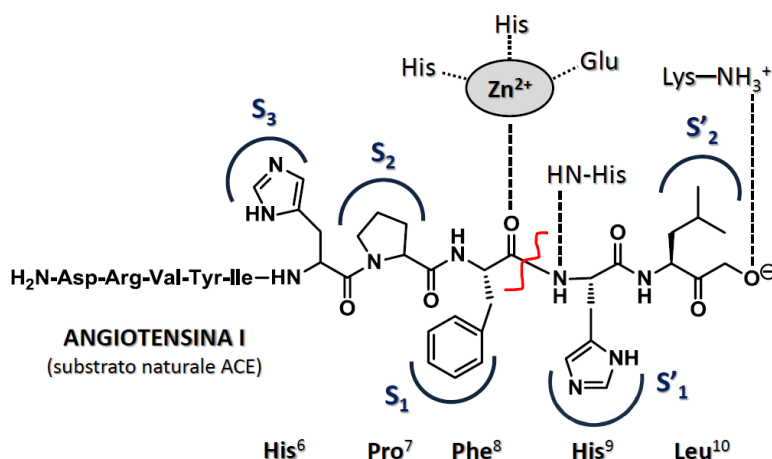


Figura 7 - Interazioni ACE-angiotensina I

In base a quanto descritto sulle caratteristiche di funzionamento di questi inibitori enzimatici, è possibile comprendere il motivo per cui l'enzima, fin quando l'inibitore rimane nel sito catalitico tra S_1' e S_2' , non può legare il decapeptide (angiotensina I). L'attività enzimatica è così bloccata e dall'angiotensina I non può formarsi l'angiotensina II. Come detto precedentemente, per l'attività inibente, è necessario che:

- l'inibitore abbia un'affinità maggiore con il sito catalitico rispetto al substrato;
- l'inibitore interagisca a livello del sito idrolitico con una base di Lewis che abbia un δ^- più forte e capace di competere con l'ossigeno carbonilico per lo ione zinco;
- l'inibitore abbia un gruppo accettore che mimi l'ossigeno carbonilico di istidina in posizione 9;
- l'inibitore abbia un gruppo carbossilico in grado di legarsi al sito cationico.

A livello fisiologico, il meccanismo di idrolisi della angiotensina I avviene attraverso l'attività dell'enzima ACE, il quale è un dipeptilcarbossi-peptidasi (figura 8).

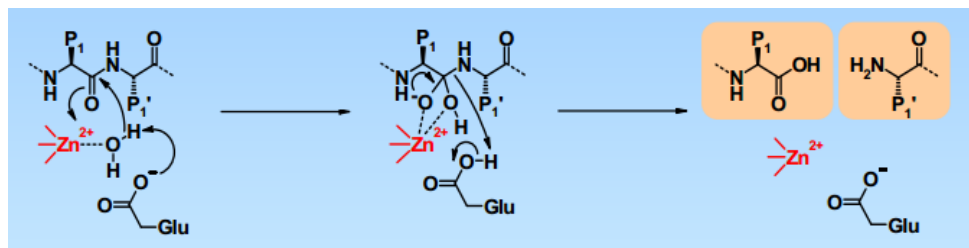


Figura 8 - Meccanismo di idrolisi dell'enzima ACE

Il risultato dell'inibizione enzimatica, e quindi della mancata formazione di angiotensina II, è una minore vasocostrizione, un minor rilascio di aldosterone, un abbassamento delle resistenze periferiche e un abbassamento dei valori pressori che ritornano a quelli fisiologici.

11.4 GLI ACE-INIBITORI

Gli ACE-inibitori sono sostanze in grado di inibire l'enzima ACE, enzima responsabile della conversione dell'angiotensina I in angiotensina II.

Gli ACE-inibitori garantiscono come scopo primario, il cosiddetto *end-point primario*, la riduzione dei valori pressori. L'*end-point secondario*, invece, è bloccare o ridurre il rimodellamento vasale e ventricolare. Con l'espressione *rimodellamento* si vuole intendere un accrescimento della massa muscolare sia a livello ventricolare che vasale. L'accrescimento a livello ventricolare comporta una riduzione del lume del ventricolo e, quindi, una riduzione della gittata cardiaca; invece, l'accrescimento a livello vasale, che interessa le tonache muscolari, determina una maggiore resistenza periferica e un incremento dei valori pressori.

L'unico effetto collaterale degli ACE inibitori, riscontrato in circa il 10% dei casi, è la manifestazione di tosse secca e stizzosa. Se l'enzima ACE viene inibito, oltre a produrre meno angiotensina II, esso non metabolizza la bradichinina. Ciò è dovuto al fatto che l'enzima ACE idrolizza la bradichinina e la disattiva. Per tale ragione, in alcuni soggetti quando la bradichinina, per effetto della ridotta metabolizzazione, raggiunge determinati livelli, provoca una contrazione dei muscoli bronchiali e, di conseguenza, la tosse. Questa tosse, dunque, non è dovuta a un'ostruzione, ma a una contrazione del tessuto bronchiale.

Gli ACE-inibitori si dividono in (figura 9):

- Derivati Sulfidrilici**
- Derivati Carbossilici**
- Derivati Fosfinici**
- Derivati Fosfonici**

- **Derivati Sulfidrilici**
- **Derivati Fosfinici**
- **Derivati Carbossilici**
- **Derivati Fosfonici**

Differiscono per tre proprietà

- ✓ **Efficacia**
- ✓ **Inibizione dell'ACE**
- ✓ **Farmacocinetica** → {
 - Estensione dell'assorbimento
 - Emivita plasmatica
 - Distribuzione ai tessuti
 - Effetto del cibo sull'assorbimento

Figura 9 - ACE-inibitori: classificazione

a) Derivati Sulfidrilici

Captopril

Nel 1970 si scoprì che il veleno di una vipera sudamericana conteneva peptidi inibitori che potenziavano l'attività della bradichinina, inibendone la sua degradazione (si veda la figura 4 di questo capitolo). Successivamente, si comprese che, in analogia a quanto si verificava con il già conosciuto enzima della carbossipeptidasi pancreatica A, il bersaglio dei peptidi era, in realtà, l'enzima ACE. Fu inoltre chiarita, attraverso studi pionieristici sul nona peptide teprotide, l'importanza della prolina in posizione C terminale per l'inibizione dell'ACE (figure 10, 11 e 12).

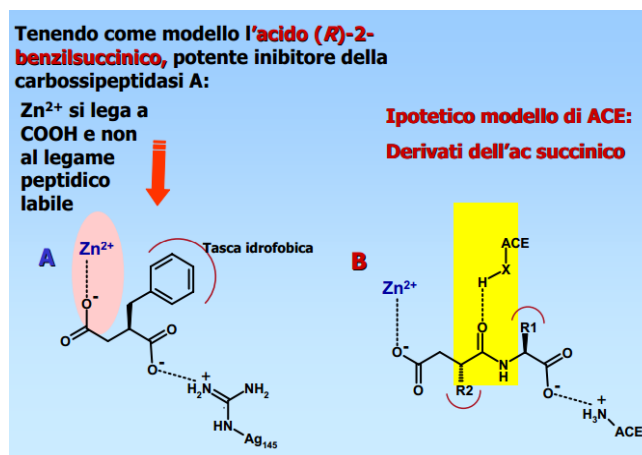


Figura 10 - Sviluppo molecolare del Captopril

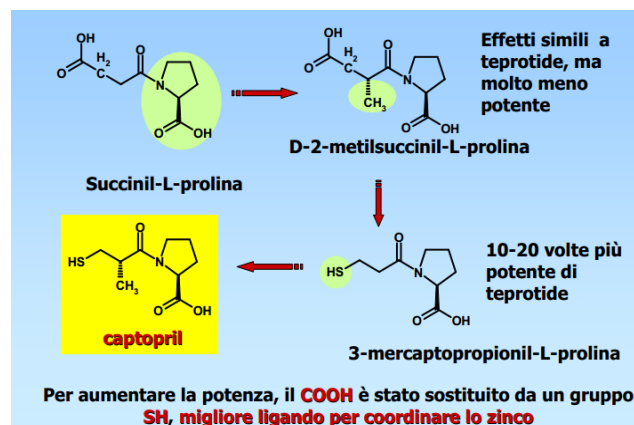


Figura 11 - Sviluppo molecolare del Captopril

- 1970 → Dal veleno della vipera brasiliana *Bothropos Jararaca* vengono estratti alcuni peptidi ACE-inibitori
- Il più attivo è la **teprotide**: $H_2N-Glu-Trp-Pro-Arg-Gln-Ile-Pro-Pro-COOH$
- L'effetto farmacologico è in larga parte ascrivibile alla Pro C-terminale
- L'introduzione del gruppo metil-mercaptopropanoil sulla L-Pro porta allo sviluppo del **captopril**

- Il gruppo tiolico è un chelante migliore del carbossilato
- Dimerizza (formazione di ponti disolfuro) producendo derivati inattivi → **breve emivita**

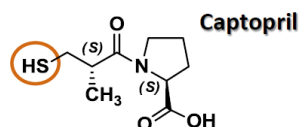


Figura 12 - Captopril: storia e caratteristiche generali

La vera svolta si ebbe con l'introduzione di elementi strutturali che avessero maggiore affinità chelante per lo zinco: per esempio, la sostituzione del carbossilato nella D-2- metolsuccinil-L-prolina con il gruppo sulfidrilico (-SH) genera la 3-mercaptopropanoil L prolina, venti volte più

potente del teprotide. Il gruppo sulfidrilico (-SH), nonostante sia meno acido della funzione carbossilica, e, dunque, scarsamente ionizzato a pH fisiologico, è nella sua forma S^- una base di Lewis capace di coordinare lo zinco.

Il Captopril è stato l'antesignano della classe degli ACE-inibitori e possiede tutte quelle caratteristiche chimiche appena descritte:

- la prolina, come aminoacido strutturante, che permette di tenere il gruppo carbossilico (-COOH) e il gruppo sulfidrilico (-SH) a una distanza più o meno costante nello spazio;
- il solfuro (S^-), come base di Lewis.

Inoltre, dal momento che tale molecola presenta due centri chirali, sono possibili più enantiomeri. In particolare, l'eutomero (S, S) è cento volte più potente del distomero. Il distomero, invece, avendo un orientamento del metile differente, manca di una interazione idrofobica con la tasca dell'enzima che impedisce un'ottimale disposizione del Tiolato (figure 13 e 14).

Il Captopril ha un tempo di emivita molto breve, e può essere somministrato fino a quattro volte al giorno, in quanto viene rapidamente metabolizzato come dimero di Captopril o come Captopril cisteina, formando un legame disolfuro.

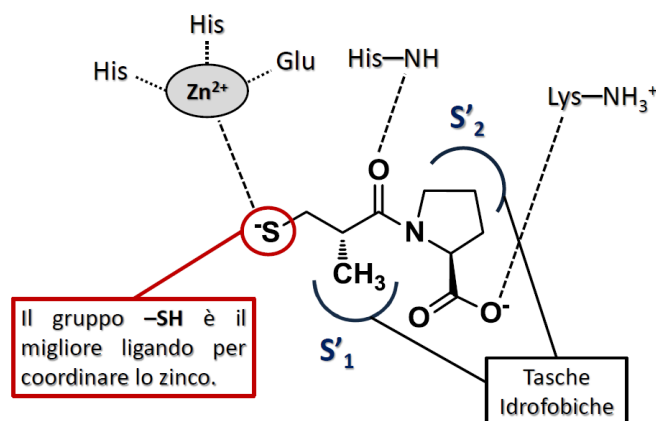


Figura 13 - Captopril/ ACE: interazioni di binding

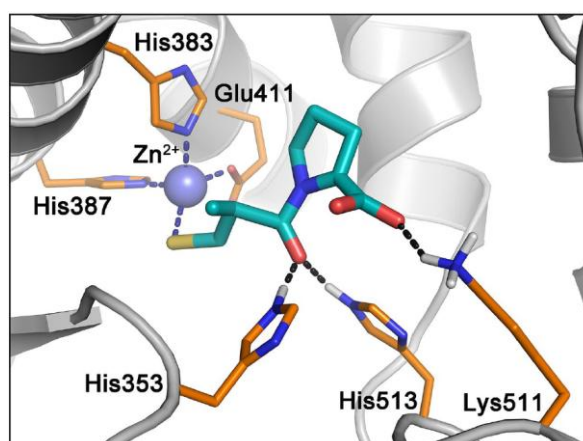


Figura 14 - Captopril/ ACE: interazioni di binding

Zofenopril

Lo Zofenopril è un profarmaco strutturalmente correlato al Captopril ed è stato progettato per ridurre la facile metabolizzazione di quest'ultimo (figura 15). Lo Zofenopril presenta un tioestere che è via via idrolizzato fino a liberare la porzione sulfidrilica necessaria per il legame con lo zinco

e, quindi, per l'inibizione dell'enzima. Rispetto alla struttura dell'angiotensina I, la catena che si accomoda in S'_1 è lipofila e neutra. Nello Zofenopril è presente un fenile che è più o meno simile, per lipofilia, alla catena della leucina in posizione 10 dell'angiotensina I, e che occupa la tasca S'_2 , rendendo più stabile il complesso farmaco-enzima ACE.

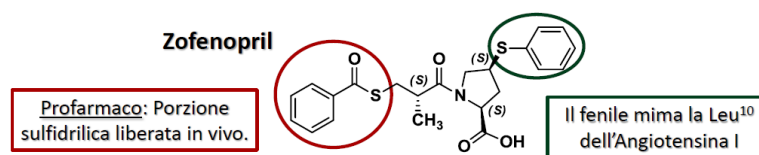


Figura 15 - Zofenopril

b) Derivati Carbossilici

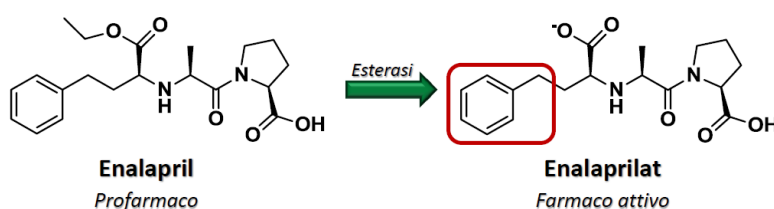
I derivati carbossilici sono stati progettati per evitare i problemi farmacocinetici dei derivati sulfidrilici. Queste molecole sono caratterizzate dalla presenza di due gruppi carbossilici.

Enalaprilat

In questa molecola, oltre alla presenza del feniletile, è necessario segnalare che il gruppo sulfidrilico (-SH) è stato sostituito con un gruppo carbossilico (-COOH). Il feniletile mima la fenilalanina in posizione 8 dell'angiotensina I e dona alla molecola una maggiore lipofilia e, quindi, un maggior legame alle proteine plasmatiche. Il gruppo carbossilico in condizioni fisiologiche si dissocia in carbossillato (-COO⁻) e lega lo zinco formando un complesso con l'enzima più stabile. L'Enalaprilat agisce, inoltre, mimando anche lo stato di transizione della reazione di idrolisi dell'angiotensina I da parte dell'ACE. L'Enalaprilat è 10 volte più attivo del Captopril (figure 16, 17, 18 e 19).

Progettati per evitare i problemi farmacocinetici dei derivati sulfidrilici

Spesso somministrati in forma di profarmaci esterei per migliorare la scarsa biodisponibilità orale dovuta alla presenza di 2 gruppi carbossilici



- L'enalaprilat è 10 volte più attivo del captopril
- Il sostituyente fenil-etilico mima la catena laterale della Phe⁸

Figura 16 - ACE-inibitori: derivati carbossilici

L'enalaprilat agisce mimando lo stato di transizione della reazione di idrolisi dell'angiotensina I da parte dell'ACE

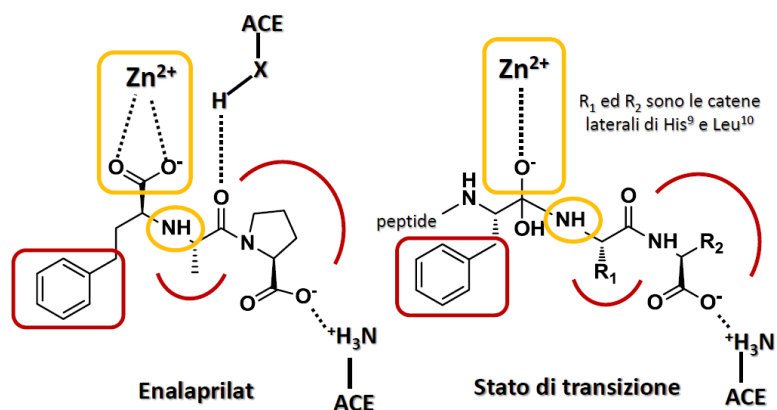


Figura 17 - ACE-inibitori: derivati carbossilici

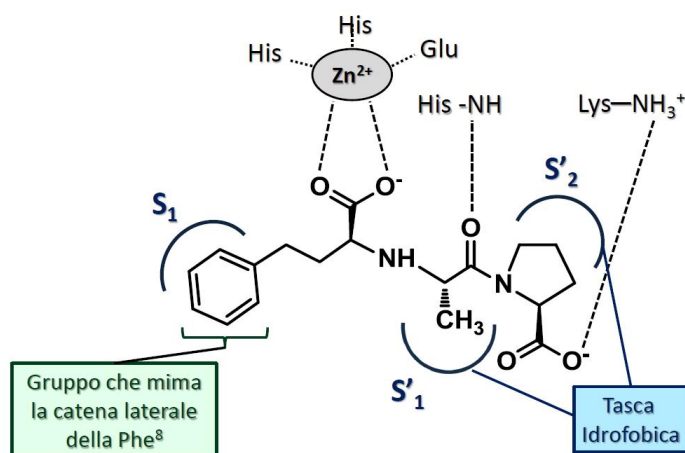


Figura 18 - Enalaprilat/ACE: interazioni di binding

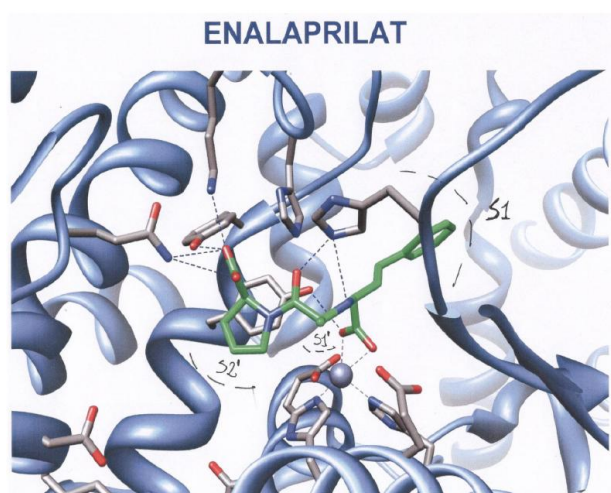


Figura 19 - Enalaprilat/ACE: interazioni di binding

Lisinopril

In questa molecola c'è un residuo di lisina, dotato di una certa flessibilità e capace di sviluppare interazioni favorevoli con l'enzima. Il gruppo amminico protonato a pH fisiologico determina un buon legame con le proteine plasmatiche allungando l'emivita del farmaco. Inoltre, le interazioni favorevoli con la tasca anionica accessoria ne aumentano la potenza. In tal modo si riesce a ottenere una significativa stabilizzazione del complesso farmaco-enzima. Nonostante i cambiamenti strutturali, il gruppo carbossilico (-COOH) è sempre responsabile dell'inibizione dell'enzima e il farmaco realizza una condizione zwitterionica che ne permette un ottimo assorbimento, evitando di ricorrere al profarmaco (figura 20).

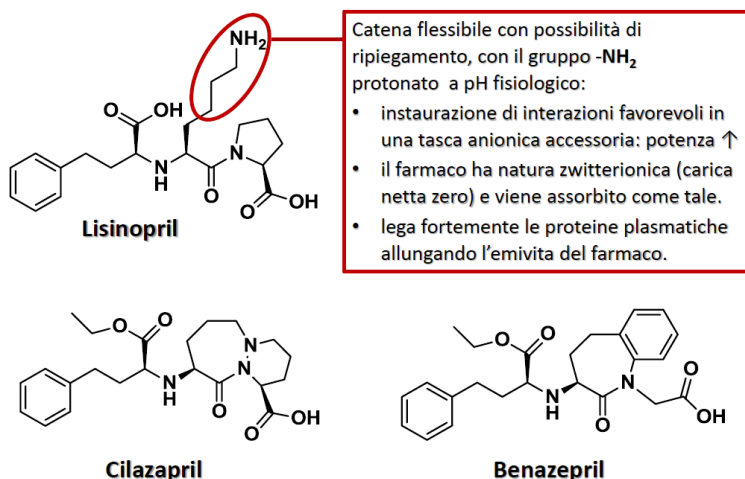


Figura 20 - ACE-inibitori: derivati carbossilici

È importante sottolineare che nel **Cilazapril** e nel **Benazepril** viene per la prima volta abbandonata la prolina, realizzando sistemi biciclici i quali, seppur voluminosi, sono ben accolti nella tasca idrofobica. Questo vincolo conformazionale abbate il contributo entropico in favore di una più favorevole interazione farmaco-enzima. Inoltre, la presenza di una catena feniletilica permette di mimare la fenilalanina occupando la tasca S₁. A questa sottoclasse di farmaci appartengono altri derivati, per i quali si rinvia alla figura 21, che contengono sempre sistemi biciclici o spiranici idrofobici, con conseguente aumento di potenza.

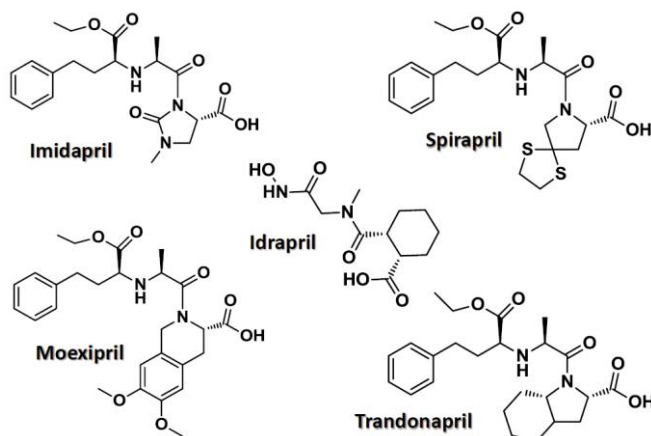


Figura 21 - ACE-inibitori: derivati carbossilici

Tutti questi derivati carbossilici si differenziano soprattutto dal punto di vista della farmacocinetica in quanto i gruppi feniletilici o amminici alifatici protonati possono influenzarne l'emivita plasmatica.

c) Derivati Fosfinici

I derivati fosfinici sono caratterizzati dalla presenza del gruppo fosfinico, in cui l'ossigeno coordina lo zinco del sito catalitico dell'enzima. All'interno di questa sottoclasse si segnala il **Fosinopril** (figure 22, 23 e 24), un profarmaco che presenta una funzione esterea, rapidamente idrolizzata dalle esterasi plasmatiche. Proprio queste ultime saranno responsabili dell'attivazione del farmaco.

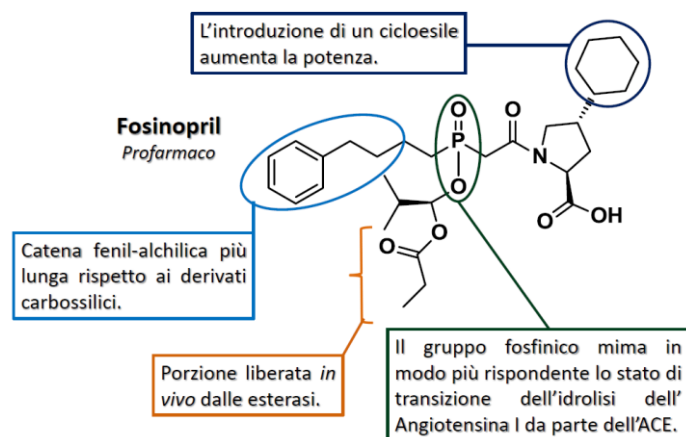


Figura 22 - ACE-inibitori: derivati fosfinici

Il fosinoprilat agisce mimando lo stato di transizione della reazioni di idrolisi dell'angiotensina I da parte dell'ACE

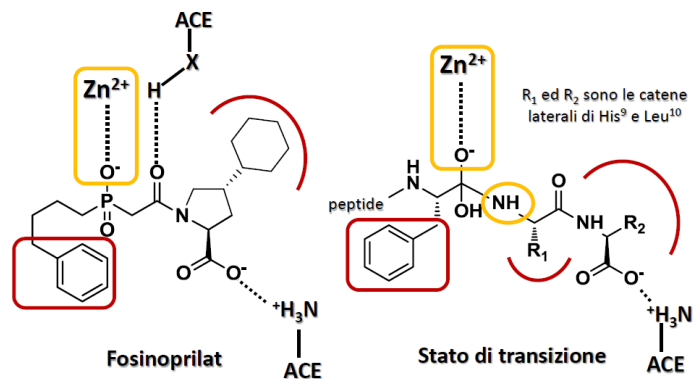


Figura 23 - ACE-inibitori: derivati fosfinici

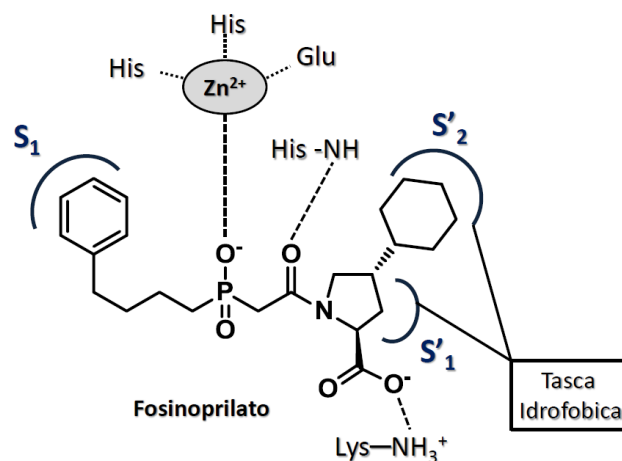


Figura 24 - Fosinoprilat/ACE: interazioni di binding

d) Derivati Fosfonici

Allo stesso modo dei derivati fosfinici è possibile avere derivati fosfonici, dove c'è un ossigeno che può diventare carico negativamente e coordinare l'atomo di zinco. I derivati fosfonici possono essere infatti realizzati sfruttando lo stesso meccanismo con cui l'enzima viene inibito mediante un'interazione acido-base secondo Lewis, in cui l'acido è lo zinco e la base è data dal gruppo fosfonato (figura 25).

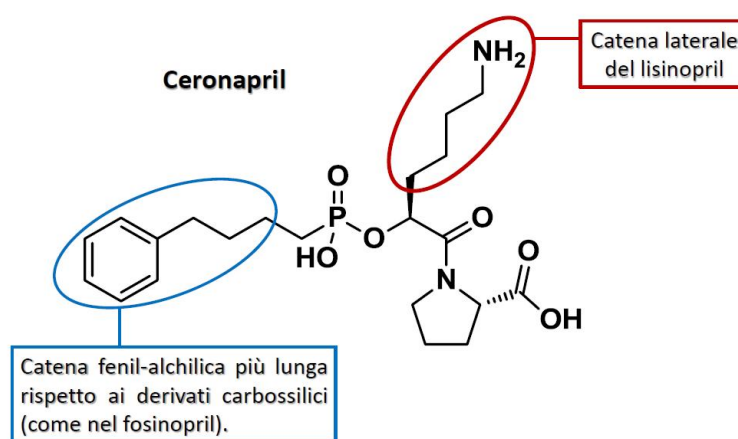
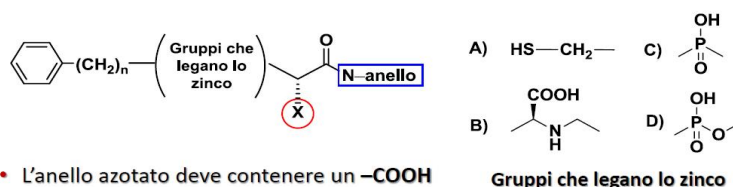


Figura 25 - ACE-inibitori: derivati fosfonici

È interessante notare come in tutti i derivati visti finora, la forza della base che interagisce con lo zinco può essere modulata partendo dal gruppo ($-S'$), al gruppo ($-COO'$) e al gruppo (PO') di questa classe di composti (figura 26).



- L'anello azotato deve contenere un $-\text{COOH}$ che mimi il C-terminale del substrato
- Anelli eterociclici idrofobici di grandi dimensioni sull'anello azotato incrementano la potenza e modificano i parametri farmacocinetici
- Tra i gruppi chelanti, l' $-\text{SH}$ è il migliore; le catene laterali fenil-alchiliche nei derivati carbossilici, fosfinici e fosfonici ne compensano l'azione
- I derivati sulfidrilici formano disolfuri che abbreviano la durata d'azione.
- Carbossilati, fosfinati e fosfonati mimano lo stato di transizione
- L'esterificazione di carbossilati e fosfinati dà profarmaci biodisponibili per os
- L' X di norma è un metile e mima il residuo di Ala

Figura 26 - ACE-inibitori: relazioni struttura-attività

11.5 L'ANGIOTENSINA II

L'angiotensina II è un octapeptide che, legandosi a specifici recettori di membrana, regola l'attività metabolica di alcuni organi. Tra gli effetti principali indotti dall'angiotensina II vi è senza dubbio quello della vasocostrizione. L'angiotensina II, infatti, agendo sui propri recettori di membrana, libera ioni calcio, uno degli elementi essenziali per la contrazione.

Il fenomeno della vasocostrizione su fibre muscolari striate avviene solo in funzione della variazione del calcio citosolico. In particolare, sono stati individuati due recettori di tipo metabotropico dell'angiotensina II, denominati AT1 e AT2. Il recettore AT1 è accoppiato a una proteina G_q , la cui attivazione determina l'incremento dell'attività della fosfolipasi C e la formazione di inositolo trifosfato (IP_3) e diacilglicerolo (DAG), che inducono un aumento della concentrazione di calcio citosolico. Al di sotto del recettore AT2 c'è, invece, una proteina G_i , la cui attivazione comporta un blocco dell'attività dell'adenilato ciclasi che provoca a sua volta una riduzione della concentrazione di cAMP e, quindi, dei metabolismi citosolici cAMP-dipendenti (figura 27).

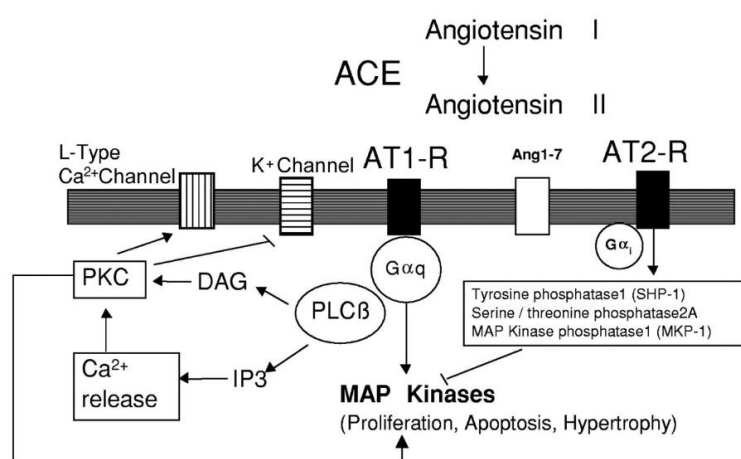


Figura 27 - Recettori dell'angiotensina II

È importante sottolineare che i recettori AT1 sono espressi a livello vasale e, una volta attivati, aumentano le resistenze periferiche, le quali, come è noto, sono regolate dalla concentrazione di

calcio citosolico (figura 28). Poiché l'obiettivo principale è ridurre la pressione arteriosa e, quindi, le resistenze periferiche, è possibile agire nei modi seguenti:

- a. producendo meno ligando endogeno (vale a dire meno angiotensina II);
- b. trovando delle sostanze che fungono da antagonisti sui recettori dell'angiotensina II espressi a livello delle tonache muscolari vasali.

Gli effetti sistemici mediati dall'angiotensina II, con l'attivazione dei recettori AT₁ si riscontrano essenzialmente in quattro aree dell'organismo.

1. Cuore

- incremento della forza di contrazione (inotropismo) dovuto a una maggiore concentrazione di calcio a livello dei miocardiociti;
- vasocostrizione coronarica per effetto di un incremento della concentrazione di calcio a livello delle tonache muscolari vasali;
- ipertrofia del ventricolo sinistro, un effetto secondario che permette un rimodellamento tissutale.

2. Vasi

- vasocostrizione;
- ipertrofia della parete (effetto di rimodellamento).

3. Surrene

- liberazione di aldosterone e di catecolammine;
- riassorbimento nei tubuli prossimali di sodio e acqua.

4. Sistema nervoso

- attivazione ortosimpatica;
- liberazione di vasopressina.

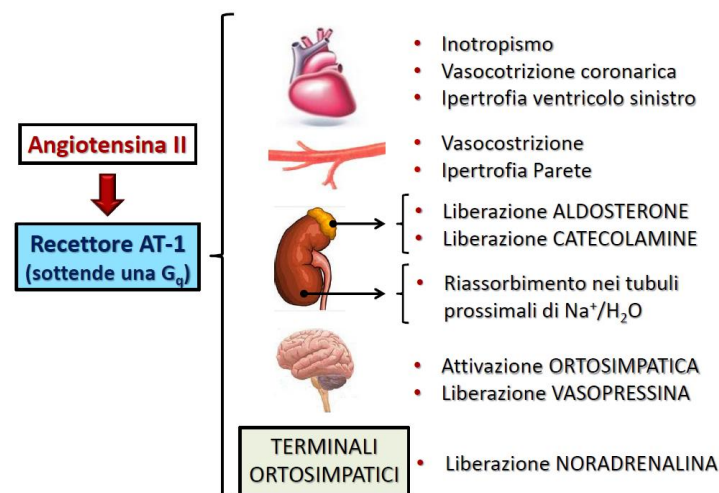


Figura 28 - Angiotensina II: effetti sistemici

11.6 ANTAGONISTI DELL'ANGIOTENSINA II - SARTANI

Nella progettazione di un farmaco antagonista dell'angiotensina II è necessario prestare attenzione alla struttura del ligando endogeno e ai suoi punti farmacoforici. In prima istanza, l'angiotensina II possiede otto residui amminoacidici. Inoltre, essendo un peptide ha una porzione carbossi-terminale e una porzione ammino-terminale: per tale ragione, da una parte termina con un carbossillato ($-\text{COO}^-$) e dall'altra con un gruppo amminico protonato ($-\text{NH}_3^+$). La carica netta, sia negativa che positiva, potrà formare, con la controparte recettoriale, un legame ionico, ossia quel legame stabile che ne assicura l'affinità.

Il farmacoforo è caratterizzato da distanze che devono essere più o meno costanti. Nella porzione C-terminale della angiotensina II si osserva la presenza di una prolina, un amminoacido strutturante. La prolina permette all'angiotensina II di avere una conformazione stabile in quanto mantiene da un lato (sopra o sotto) il gruppo carbossillato ($-\text{COO}^-$) e il fenile (due punti farmacoforici) e dall'altro lato il gruppo imminico (NH) dell'anello imidazolico dell'istidina che può formare un legame a idrogeno. La distanza tra queste due parti rimane più o meno costante (figura 29).

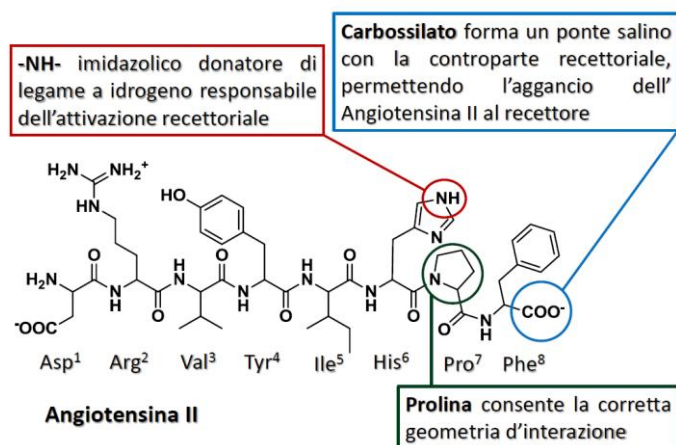


Figura 29 - Angiotensina II: punti farmacoforici

L'antagonista dell'angiotensina II dovrà avere un'affinità per il recettore che sia almeno pari o superiore a quella del ligando endogeno; oltre a ciò, l'antagonista necessita di un gruppo acido carbossilico ($-\text{COOH}$) e di un fenile capaci di conferire solo affinità al sito recettoriale, senza attivarlo. Del resto, l'angiotensina II è un agonista, perché è capace di formare un legame a idrogeno con il recettore attraverso un gruppo imidazolico; l'antagonista, naturalmente, non dovrà presentare questo gruppo. Un esempio di antagonista è l'S-8308 (figure 30 e 31). Infatti, tenendo presente le catene laterali dei residui amminoacidici in posizioni 5, 6, 7 e 8 del ligando endogeno, si può osservare che l'isoleucina in posizione 5 dà un'interazione di tipo idrofobico che può essere esplicitata dalla catena A. Il residuo della fenilalanina può essere sostituito da un fenile con un gruppo nitro ($-\text{NO}_2$), il quale, essendo elettrone-attraente, rende l'anello più elettrofilo, aumentando l'affinità per l'enzima.

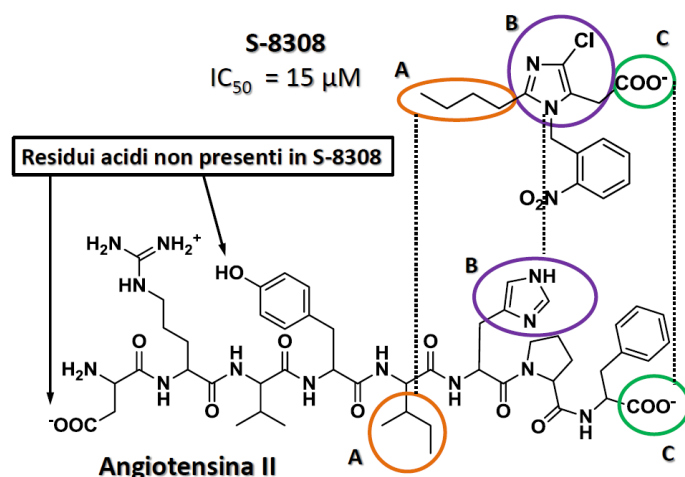


Figura 30 - Sviluppo di antagonisti del recettore AT-1

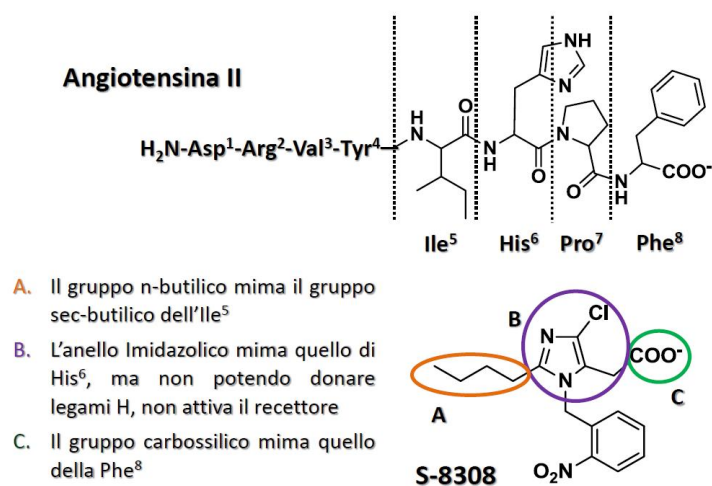


Figura 31 - Sviluppo di antagonisti del recettore AT-1

Un altro antagonista è il EXP7711 (figura 32).

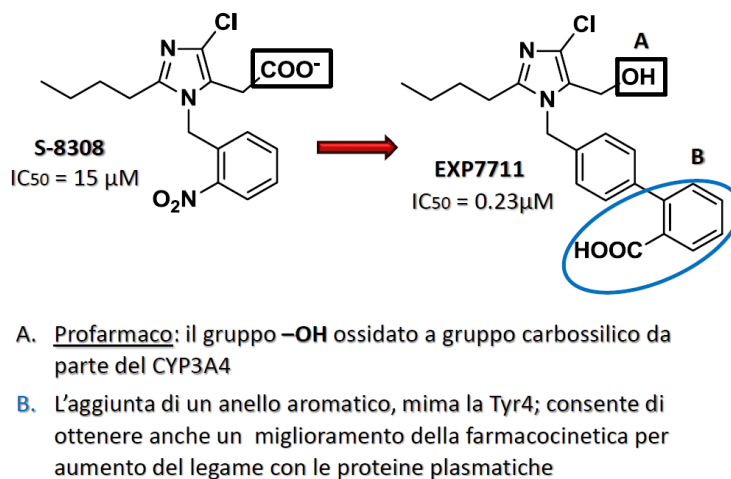
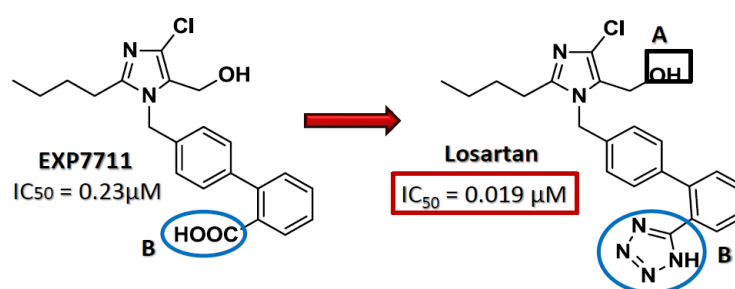


Figura 32 - Sviluppo di antagonisti del recettore AT-1

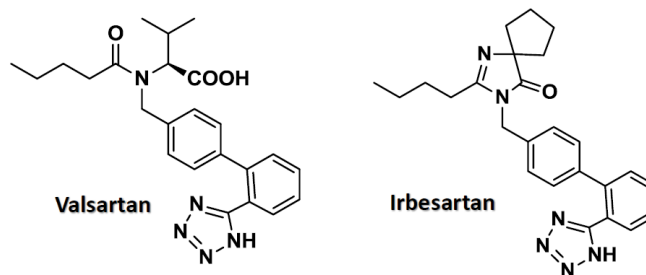
In questa molecola il gruppo nitro ($-\text{NO}_2$) viene sostituito da un gruppo carbossilico ($-\text{COOH}$), e la funzione carbossilica C-terminale viene sostituita da un gruppo idrossilico ($-\text{OH}$). È importante ricordare che la funzione carbossilica è fondamentale per il riconoscimento del recettore. Per cui, questa molecola deve essere, in realtà, considerata un profarmaco reso attivo quando la funzione alcolica viene ossidata a funzione carbossilica (EXP3174, che è dieci volte più potente del profarmaco). Il gruppo ($-\text{COO}^-$) è utile per il legame con i recettori, anche se, nel caso specifico, influenza in modo considerevole la farmacocinetica, perché abbassa la lipofilia di questa molecola, inducendo problemi di assorbimento a livello intestinale. È possibile, tuttavia, sostituire il gruppo ($-\text{COO}^-$) con un gruppo bioisostero, ossia strutturalmente differente, ma funzionalmente uguale. Questo è il caso del **Losartan**, dove il gruppo carbossilico è sostituito da un anello tetrazolico (la cui aromaticità si acquista per perdita di un protone) che ha lo stesso numero di doppietti elettronici non condivisi ed ha un'acidità comparabile (figura 33).



- A. Profarmaco: il gruppo $-\text{OH}$ è ossidato a gruppo carbossilico da parte del CYP3A4
- B. Sostituzione bioisostera del gruppo carbossilico con un **anello tetrazolico** meno acido

Figura 33 - Sviluppo di antagonisti del recettore AT-1

Altri antagonisti, oltre a Losartan, sono i derivati bifenilici: **Valsartan** e **Irbesartan** (figura 34).

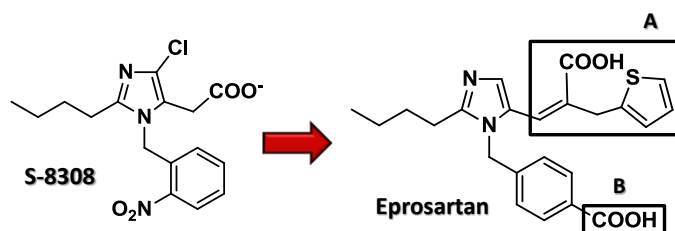


- Non possiede il nucleo imidazolico: il gruppo $\text{C}=\text{O}$ della funzione ammidica è isostero del N imidazolico
- Più potente del Losartan
- Lo spirociclopentano aumenta le interazioni idrofobiche: 10 volte più potente del Losartan
- L'ossigeno carbonilico svolge lo stesso ruolo del gruppo alcolico del Losartan

Figura 34 - Sartani: derivati bifenilici

Il Valsartan non ha il nucleo imidazolico che però viene mimato dal gruppo carbonilico (C=O) della funzione ammidica. Questo farmaco è più potente del Losartan. Nell'Irbesartan è presente lo spirociclopentano che aumenta le interazioni idrofobiche ed è, anch'esso, più potente del Losartan.

A partire dal derivato S-8308 dell'acido 5-imidazolilacetico, si tentò inizialmente di mimare la tirosina in posizione 4 con il gruppo nitrobenzenico. Successivamente, si scelse però di procedere sviluppando una somiglianza con la fenilalanina in posizione 8. In questo modo, si ottenne l'**Eprosartan**, una molecola dotata di un'eccellente potenza poiché interessa uno degli aminoacidi dell'angiotensina II, responsabile della sequenza farmacoforica (figura 35).

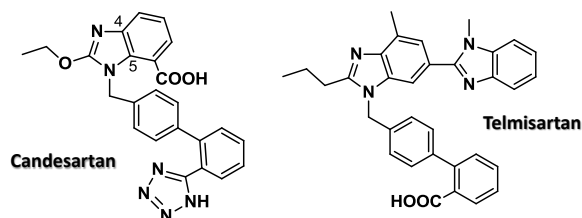


- Il gruppo **A** ha una maggiore somiglianza con la catena laterale Phe⁸ dell'Angiotensina II.
- L'insieme dei due gruppi **A** e **B** è responsabile dell'eccellente potenza.



Figura 35 - Sviluppo degli antagonisti recettore AT-1

Il **Candesartan** è il capostipite dei derivati benzimidazolici che presentano una ciclizzazione delle posizioni 4 e 5 dell'imidazolo (figura 36).



- Le posizioni 4 e 5 dell'imidazolo possono far parte di un sistema benzimidazolico che porta sostituenti in grado di funzionare da accettori di legami a H:
 - -COOH nel Candesartan
 - l'**N** di un ulteriore benzimidazolo nel Telmisartan

Figura 36 - Sartani: derivati benzimidazolici

Il Candesartan non è sufficientemente lipofilo ed è quindi somministrato sotto forma di profarmaco, operando una esterificazione del gruppo carbossilico (-COOH) in posizione 7 (figura 37).

- Il Candesartan non è sufficientemente lipofilo
- Viene somministrato sotto forma di profarmaco estereo

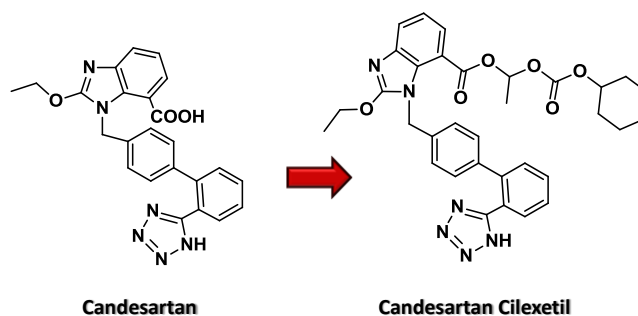


Figura 37 - Sartani: derivati benzimidazolici

Tutti gli antagonisti dell'angiotensina II derivano dalla struttura generale (figura 38).



Figura 38 - Sartani: relazione struttura attività

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II hanno gli stessi effetti dei farmaci ACE-inibitore in quanto producono una minore vasocostrizione come *end-point primario* e un minor rimodellamento vasale come *end-point secondario*. In più non danno gli stessi effetti collaterali degli ACE-inibitori perché non inibiscono l'enzima ACE che può, quindi, metabolizzare la bradichinina a livello polmonare senza evocare sintomi di tosse secca. Quando si utilizza un ACE inibitore, si riduce immediatamente la quantità dell'angiotensina II, provocando un rapido abbassamento pressorio; al contrario, utilizzando un sartano, gli effetti si manifestano dopo una decina di giorni di terapia. Questa attesa è attribuibile al fenomeno di up regulation in risposta all'occupazione recettoriale, che induce alla sintesi di nuovi recettori per compensare quelli occupati dalla molecola antagonista. Per tale motivo, nei primi giorni di terapia si ha una risposta residua a carico dell'angiotensina II, per poi ottenere l'abbassamento dei valori pressori a partire dal quindicesimo giorno circa della somministrazione. A livello fisiologico, un soggetto iperteso passa a un ipertono simpatico dell'angiotensina II, caratterizzato da una sensazione di freddo negli arti superiore e inferiori, in quanto il sangue fluisce dalla periferia al centro a causa del restringimento delle calibro delle anastomosi. In sostanza, è necessario attendere che i tessuti terminino l'up regulation per apprezzare i primi significativi effetti dei sartani.

11.7 FARMACI INIBITORI DELLA RENINA

L'angiotensina I si forma, come detto, quando la renina esercita la sua attività sull'angiotensinogeno. Questo enzima utilizza un meccanismo simile a quello dell'ACE. Infatti, l'angiotensina II, per essere prodotta, necessita di un enzima che possiede un gruppo prostetico (zinco), assistito da 3 residui di istidina capaci di coordinare l'acqua; la produzione di angiotensina I ha, invece, un meccanismo per il quale vengono coinvolti i residui aspartici che tengono fissa una molecola di acqua, motivo per il quale la renina è detta anche aspartil-peptidasi (figure 39 e 40). Quando il legame peptidico si scinde, si avrà come risultato la formazione da una parte di un peptide di 10 amminoacidi, ossia l'angiotensina I, e dall'altra rimarrà il restante dell'angiotensinogeno.

- La **renina** è un'**aspartil proteasi** secreta dalle cellule iuxtaglomerulari del rene in caso di diminuzione della pressione sanguigna
- È responsabile della **conversione** dell'**angiotensinogeno** (prodotto dal fegato) nel decapeptide **angiotensina I**, tramite il taglio proteolitico del legame peptidico Leu¹⁰-Val¹¹

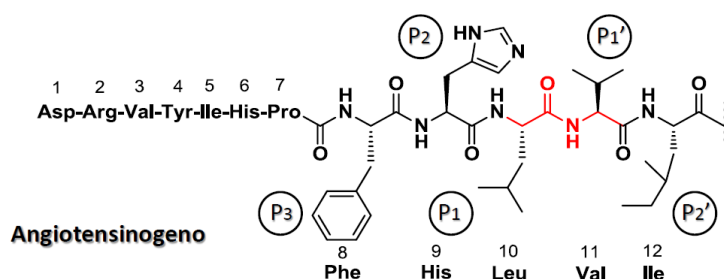


Figura 39 - Attività della renina

Meccanismo catalitico Aspartil-Proteasi

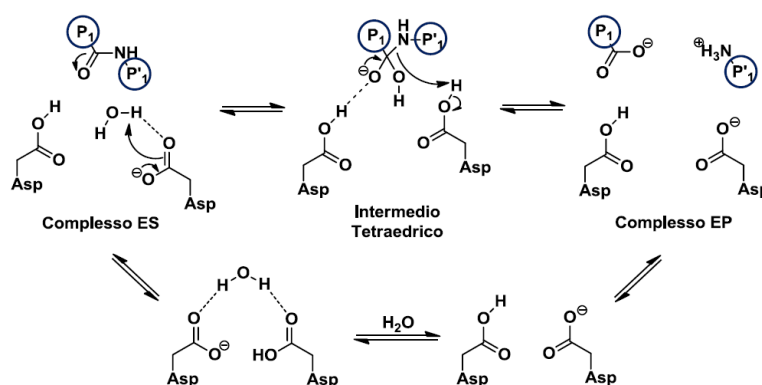


Figura 40 - Meccanismo catalitico della renina

Tra gli inibitori della renina c'è lo **Zankiren** caratterizzato da un diolo vicinale (figure 41 e 42), che contrariamente al legame peptidico non è idrolizzabile.

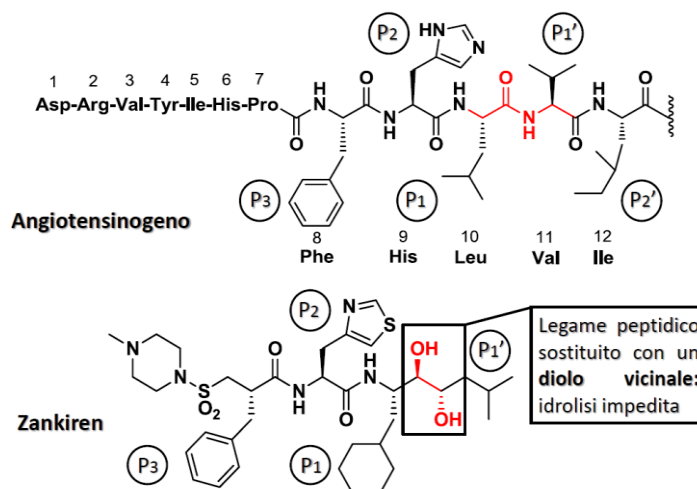


Figura 41 - Inibitori della renina

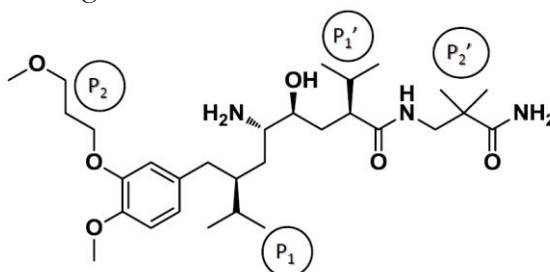
- Elevate dimensioni delle molecole riducono l'assorbimento a livello intestinale → **scarsa biodisponibilità orale**
- **Alto tasso di metabolizzazione** per effetto di primo passaggio
- Elevato tasso di legame con le proteine plasmatiche
- Complessità nella sintesi dei prodotti



Sviluppi per migliorare sia la potenza che la biodisponibilità orale si sono avuti con l'**inserimento di un isopropile in P₁'** per mimare la parte fissile Leu-Val e **modifiche della porzione P₂'**

Figura 42 - Inibitori della renina: limitazioni

Il primo farmaco inibitore della renina messo in commercio è l'**Aliskiren** (figure 43 e 44). L'Aliskiren, anziché avere due gruppi idrossilici (-OH) su due carboni vicinali, ha un gruppo idrossilico (-OH) e un gruppo amminico (-NH₂). Il gruppo amminico (-NH₂), che in condizioni fisiologiche si protona a (-NH₃⁺), va a formare il legame con l'aspartato, garantendo una maggiore stabilità e una maggiore forza di legame dell'inibitore al sito enzimatico.



- La presenza di catene alifatiche e di un fenile con catene eteree rende la molecola difficilmente metabolizzabile a livello epatico (fenile è già ossidrilato)
- I gruppi isopropilici rappresentano substrati poco affini al sistema del citocromo P-450
- Molecola maggiormente assorbibile a livello intestinale

Figura 43 - Inibitori della renina: Aliskiren

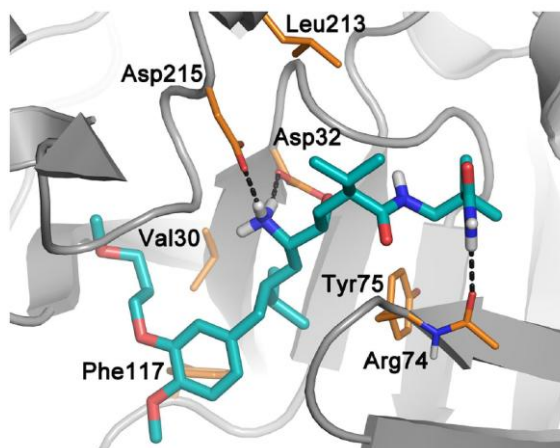


Figura 44 - Renina e Aliskiren: modalità di legame

11.8 FARMACI ANTAGONISTI DELL'ENDOTELINA

Il tono vasale non è controllato soltanto a livello della muscolatura liscia, ma anche a livello degli endoteli, su cui agiscono dei fattori di regolazione del tono endoteliale che vengono chiamati endoteline (figure 45 e 46).

- **ENDOTELINE:** peptidi rigidi ed idrofobici di 21 a.a. presenti in tre isoforme **ET-1, ET-2, ET-3**
- Sintetizzati nelle cellule endoteliali, nel rivestimento muscolare della parete arteriosa, nel cuore, nei reni e nel SNC
- Interagiscono con due sottotipi recettoriali **ET-A** ed **ET-B**

- Attivazione **ET-A** → **VASOCOSTRIZIONE**
- Attivazione **ET-B** → **VASODILATAZIONE**

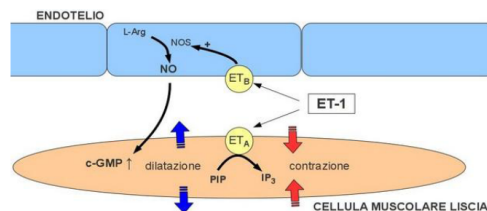


Figura 45 - Antagonisti dei recettori dell'endotelina

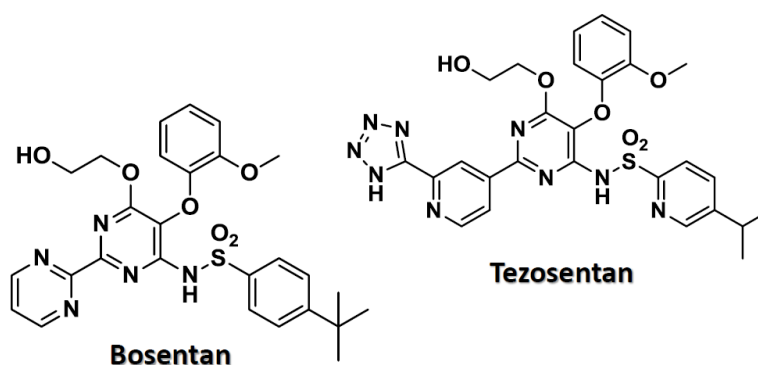
- L'**ET-1** (riconosce ET-A) possiede potenti attività **VASOCOSTRITTRICI**, circa 10 volte più potenti dell'Angiotensina II
- **Azione inotropica positiva** sul cuore
- Stimolano la proliferazione mediante attività co-mitogena
- Interagisce con il sistema nervoso simpatico ed il sistema Renina-Angiotensina



Gli Antagonisti selettivi del Recettore delle endoteline **ET-A** costituiscono un'ulteriore classe di farmaci antipertensivi

Figura 46 - Antagonisti dei recettori dell'endotelina

Le endoteline sono sintetizzate dalle cellule endoteliali nel rivestimento muscolare della parete arteriosa del cuore, dei reni e del sistema nervoso centrale (SNC). Questi fattori di regolazione sono di natura peptidica e si presentano in tre isoforme differenti. Le endoteline agiscono su due sottotipi recettoriali, ET-A e ET-B; l'attivazione degli ET-A determina vasocostrizione, mentre l'attivazione degli ET-B vasodilatazione. Il tono vasale dell'endotelio sarà definito dall'equilibrio indotto dall'attivazione dei recettori ET-A e dei recettori ET-B. Come detto in precedenza, poiché l'attivazione dei recettori ET-A determina vasocostrizione, per ottenere un abbassamento delle resistenze periferiche bisogna utilizzare degli antagonisti dei recettori dell'endotelina, vale a dire gli antagonisti dell'ET-A. Come antagonisti dell'endotelina si conoscono il **Bosentan** e il **Tezosentan** (figura 47).



Utilizzati in caso di ipertensione polmonare e bronchiale

Figura 47 - Antagonisti dei recettori dell'endotelina: antagonisti non selettivi

Questi due farmaci vengono utilizzati per curare i fenomeni di ipertensione bronchiale, poiché a livello bronchiale la struttura del polmone perde via via tutte le cellule piatte, e a livello degli alveoli polmonari resta solo l'endotelio che permette opportunamente il passaggio dell'ossigeno. Quando questo endotelio è vaso costretto, l'ossigenazione del sangue avviene più difficilmente.

11.9 FARMACI NEP-INIBITORI

Un altro approccio che è possibile adoperare nella cura dell'ipertensione riguarda l'utilizzo degli inibitori NEP del peptide natriuretico atriale (ANP). Questo peptide è costituito da 28 residui amminoacidici e viene secreto nel circolo sanguigno in seguito alla distensione delle pareti dell'atrio destro, operando sia un'azione vasodilatatrice sulle pareti dell'arco aortico, sia attività natriuretiche e diuretiche ipotensive con conseguente riduzione dei livelli di renina e aldosterone. La vasodilatazione riduce la resistenza al flusso del sangue, facilitando così la contrazione del ventricolo sinistro e ottimizzando il lavoro di spinta dei cardiomiociti. Si tratta di una vasodilatazione potente, ma breve, poiché il peptide ha un'emivita brevissima, pari a circa 60 secondi dopo i quali è degradato da un enzima chiamato endopeptidasi neutra. L'endopeptidasi neutra idrolizza un legame peptidico compreso tra due catene laterali idrofobiche. Essendo anch'essa zinco assistita, è possibile far riferimento ai concetti precedentemente analizzati per gli ACE inibitori. L'inibizione di questo enzima allunga l'emivita del peptide natriuretico atriale, apportando un effetto ipotensivo.

Esistono una serie di molecole NEP inibitrici caratterizzate dalla presenza di un tioestere e di un gruppo carbossilico (-COOH) legato a un anello che coordina l'atomo di zinco in maniera tale che esso non possa polarizzare il carbossile del gruppo peptidico per avviare la degradazione (figura 48). Alcune delle molecole illustrate nella figura 48 sono profarmaci. Se il legame estereo di queste molecole viene idrolizzato, compare il gruppo (-COO⁻) che sarà in grado di legare

l'enzima bloccandone l'attività. Esistono anche ACE-NEP inibitori (come l'**Omapatrilat** e **Sampatrilat**), vale a dire sostanze capaci di avere una certa affinità sia sull'ACE sia sulla NEP in modo da avere una sinergia d'azione. Del resto, mantenere in vita il peptide natriuretico atriale significa avere vasodilatazione, mentre inibire l'ACE significa non avere vasocostrizione mediata dall'angiotensina II e ottenere, quindi, un potenziamento dell'azione farmacologica.

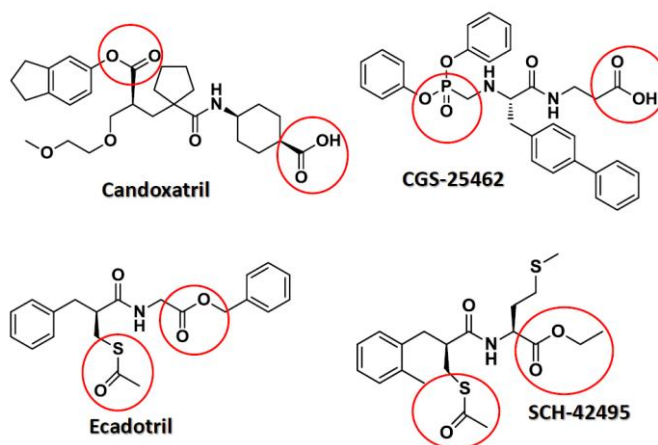


Figura 48 - NEP-inibitori (NEP = zinco metallo-peptidasi)

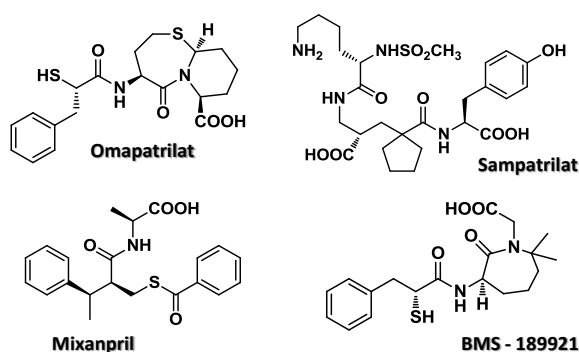


Figura 49 - ACE/NEP - inibitori

11.10 LA TERAPIA GENICA DELL'IPERTENSIONE

Un approccio ancora in via di sperimentazione e finalizzato a contrastare gli effetti del sistema renina–angiotensina è costituito dalla terapia genica, la quale si muove attraverso due possibili vie:

1. l'ottenimento di un gene mutante per l'angiotensinogeno;
2. la produzione ed il rilascio dell'antisense dell'ACE attraverso un vettore virale.

L'angiotensinogeno è una proteina che è biosintetizzata a livello epatico e immessa in circolo. Nel suo percorso, sia a livello renale, sia a livello bronchiale, l'angiotensinogeno incontra la renina che lo converte in angiotensina I. Se però si crea biotecnologicamente un mutante dell'angiotensinogeno, per esempio con sostituzione delle catene laterali degli amminoacidi 10 e 11, che non siano riconosciuti dalla renina, oppure un mutante della renina che non riconosca perfettamente l'angiotensinogeno, si avrà minore produzione di angiotensina I e, quindi, minore produzione di angiotensina II.

Chiaramente, questa trasformazione, inoculata attraverso un vettore virale, può durare un certo lasso di tempo. Ma supponendo che questo processo duri sei mesi, si avrà un controllo

pressorio per un periodo di tempo più lungo, senza dover assumere il farmaco quotidianamente. Lo stesso discorso è possibile farlo per l'ACE che è un enzima, e quindi una proteina, che viene assemblata attraverso la trascrizione di uno spezzone di DNA. L'angiotensina I si accomoda sull'ACE posizionando le catene laterali in S_1 , S_1' , S_2 e S_2' . Se si cambiano nell'espressione dell'ACE gli amminoacidi che proiettano le loro catene laterali in S_1 , S_1' , l'angiotensina I non potrà più accomodarsi nell'enzima impedendo il funzionamento dello stesso, con il risultato di una minore produzione di angiotensina II.

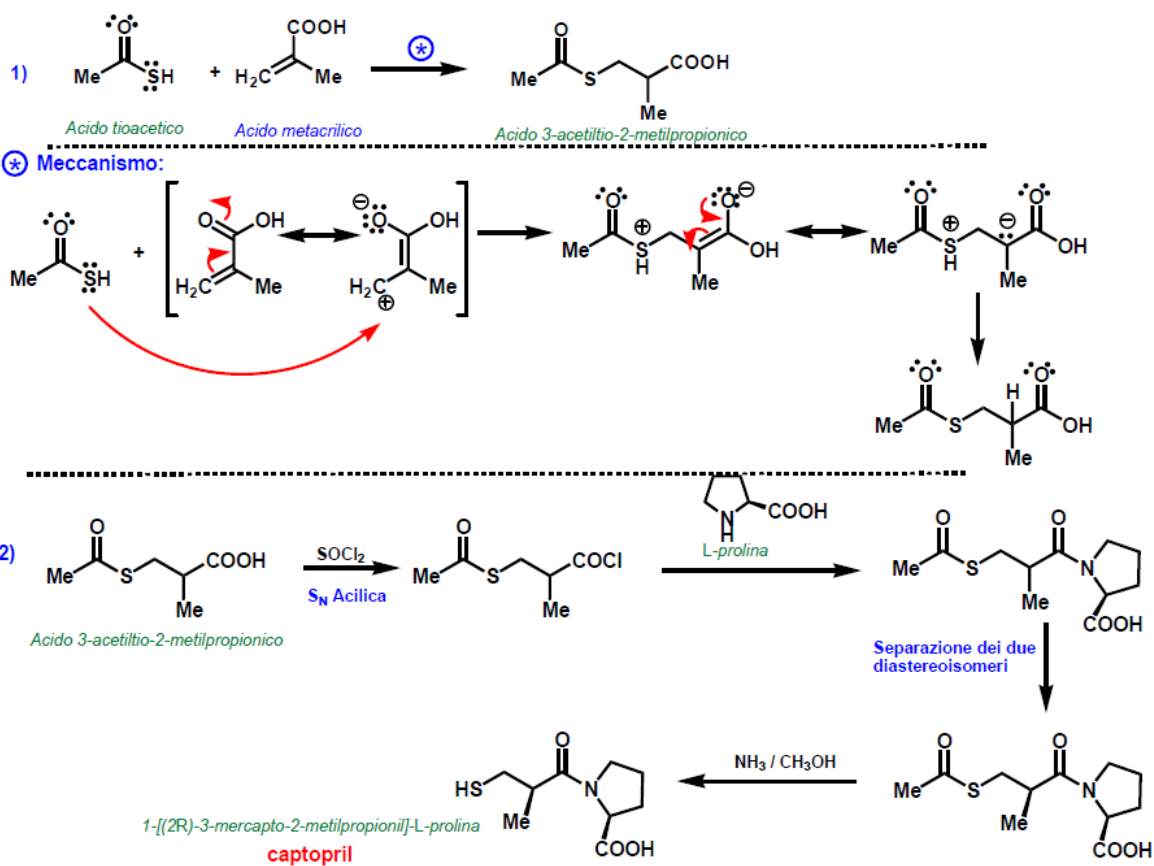
Un approccio speculativo, ma non irrealizzabile, finalizzato a contrastare gli effetti del sistema Renina – Angiotensina è costituito dalla terapia genica, attraverso due possibili vie:

- 1. Ottenimento di un gene mutante per l'angiotensinogeno;**
- 2. Produzione e rilascio dell'antisense dell'ACE attraverso un vettore virale.**

Figura 50 - Terapia genica

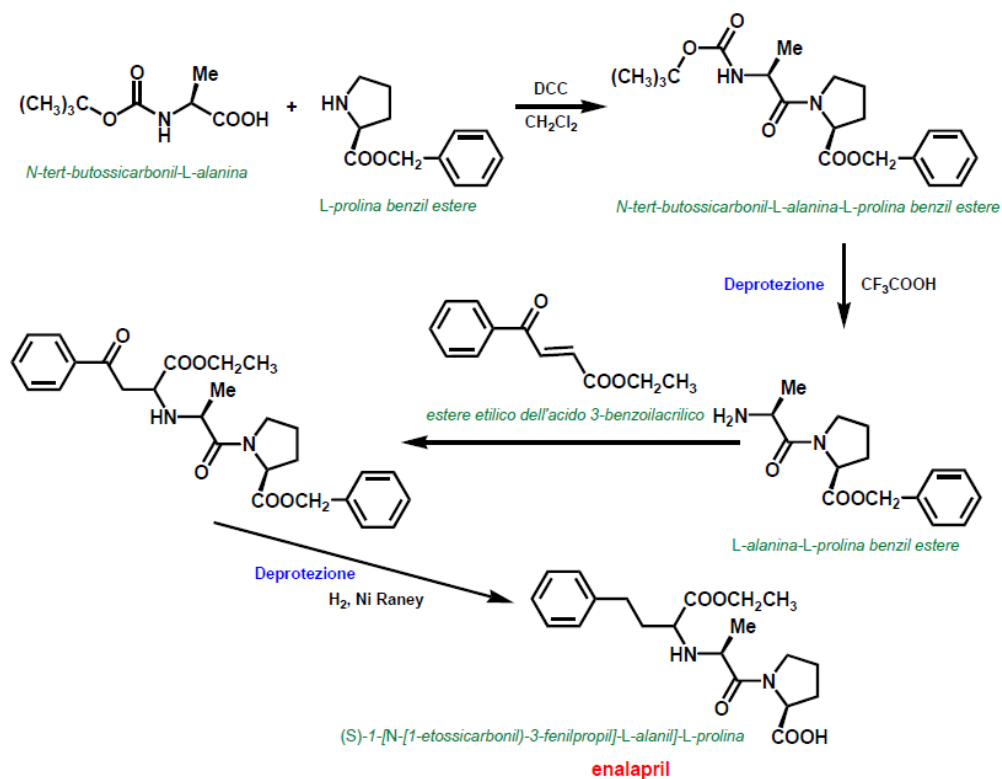
Sintesi

CAPTOPRIL



ANNOTAZIONI

ENALAPRIL



ANNOTAZIONI

Capitolo Dodicesimo

FANS

PUNTI CHIAVE

- ✓ *FANS* è l'acronimo di *Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei* e si riferisce a un ampio gruppo di composti, per la maggior parte a carattere acido, il cui meccanismo di azione è individuabile nell'inibizione della ciclossigenasi, l'enzima che converte l'acido arachidonico negli endoperossidi ciclici.
- ✓ L'attività farmacologica dei FANS si esplica in tre effetti fondamentali: antiflogistico, antalgico e antipiretico.
- ✓ I FANS possono essere suddivisi nelle seguenti classi di farmaci: (1) Salicilati; (2) Derivati dell'acido antranilico; (3) Derivati aril-acetici; (4) Derivati indol-acetici; (5) Derivati aril-propionici; (6) Oxicami; (7) Arilsolfonammidi; (8) Coxib (COX-2 selettivi); (9) Derivati pirazolonici e pirazolidindionici.

12.1 INTRODUZIONE

FANS è l'acronimo di *Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei* e si riferisce a un ampio gruppo di composti, per la maggior parte a carattere acido, il cui meccanismo di azione è individuabile nell'inibizione della ciclossigenasi (COX), l'enzima che converte l'acido arachidonico negli endoperossidi ciclici. Questi ultimi sono gli immediati precursori delle **prostaglandine (PG)**, alle quali sono imputabili i fenomeni responsabili dell'anatomia patologica e della sintomatologia delle manifestazioni infiammatorie: vasodilatazione, edema, eritema, dolore, febbre (figura 1).

- **Azione Antinfiammatoria:** riduzione del processo flogistico in malattie muscolo-scheletriche, reumatologiche, articolari, etc.
- **Azione Analgesica:** nel trattamento del dolore di media e lieve intensità, specialmente quando il dolore è associato ad uno stato infiammatorio
- **Azione Antipiretica:** calo della temperatura corporea, mediante inibizione sintesi PGE_2 da parte dei centri termoregolatori.

**Dipendono tutti dall'inibizione della sintesi delle
prostaglandine**

Figura 1 - FANS: effetti terapeutici

Le proprietà dei FANS erano già note da secoli, essendo presenti nei decotti di corteccia del salice piangente, usati fin dall'antichità per curare l'artrosi (figura 2). Il primo FANS fu sintetizzato nel 1899 da Felix Hoffman ed è ancor oggi conosciuto ed usato con il nome di **aspirina** (figura 3). Per capire il meccanismo d'azione di queste sostanze sarà, tuttavia, necessario aspettare il 1971, quando fu pubblicato su *Nature* il fondamentale lavoro di John Vane, che undici anni dopo gli valse il premio Nobel (figura 4).

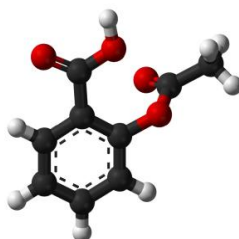
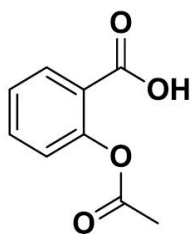
I FANS sono impiegati per contrastare i sintomi di varie malattie infiammatorie – quali l'artrite reumatoide e altre connettiviti – poiché sono capaci di ridurre in modo significativo la sensazione di dolore e, conseguentemente, di migliorare la qualità dei movimenti. Il loro effetto si esplica anche su processi dipendenti da altri metaboliti dell'acido arachidonico; l'aspirina, per esempio, è in grado di bloccare la sintesi del trombossano e, pertanto, è anche adoperata come antiaggregante piastrinico nel trattamento di alcune malattie cardiovascolari (infarto del miocardio e attacchi ischemici transitori cerebrali).

La storia dei farmaci antinfiammatori comincia 3500 anni fa con l'uso antico di decotti di piante (salice, mirto).

- 1500 a.C.** Gli Egiziani usavano **decotti di mirto per i dolori**.
- 400 a.C.** Ippocrate usava **estratti di corteccia di salice** per i dolori del parto.
- 30 d.C.** Celso (De re medica) descriveva i 4 sintomi dell'infiammazione: rubor, calor, tumor e dolor ed indicava l'estratto di salice per risolverli.
- 100 d.C.** Plinio il giovane riporta l'uso di derivati del salice
- 200 d.C.** Galeno descrive la *functio lesa*

Figura 2 - FANS: basi storiche

Sintesi dell'acido acetil-salicilico (Aspirina®)



Felix Hoffman

Figura 3 - FANS: basi storiche

Nel 1971, il Dr. John Vane pubblicò su Nature il meccanismo d'azione dell'aspirina.

Nel 1982 il dr. Vane vinse il Premio Nobel per i suoi studi sui farmaci antiinfiammatori non steroidei.



1927-2004

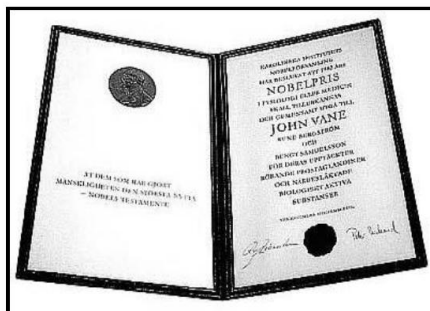


Figura 4 - FANS: basi storiche

12.2 BIOSINTESI DELLE PROSTAGLANDINE

Le prostaglandine sono messaggeri biochimici che attivano una serie di recettori espressi da alcuni tessuti. Durante un processo infiammatorio si sviluppa un incremento dell'attività dell'enzima fosfolipasi A₂ (PLA₂), che scinde dai fosfolipidi di membrana l'**acido arachidonico** legato in posizione 2 della glicerina (figura 6). Questo acido viene convertito successivamente in PG o leucotrieni, a seconda che la cellula esprima, rispettivamente, la **ciclossigenasi (COX)** o la **lipossigenasi (5 LPS)**. In condizioni fisiologiche, la presenza dell'enzima COX trasforma l'acido arachidonico (acido costituito da 20 atomi di carbonio e 4 doppi legami) in prostaglandine e trombossani (figure 5, 7 e 8).

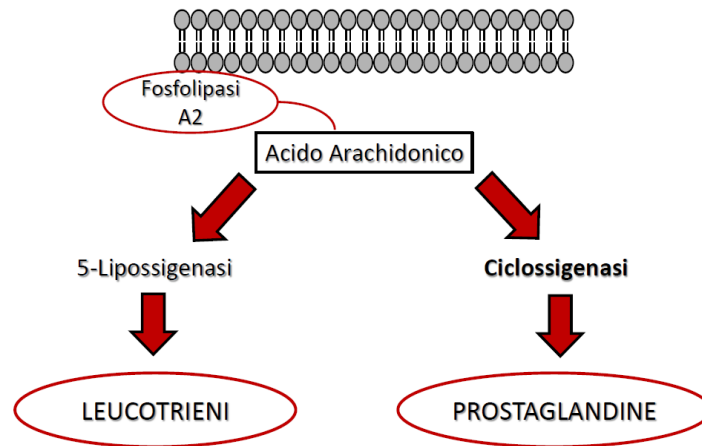


Figura 5 - Cascata dell'acido arachidonico

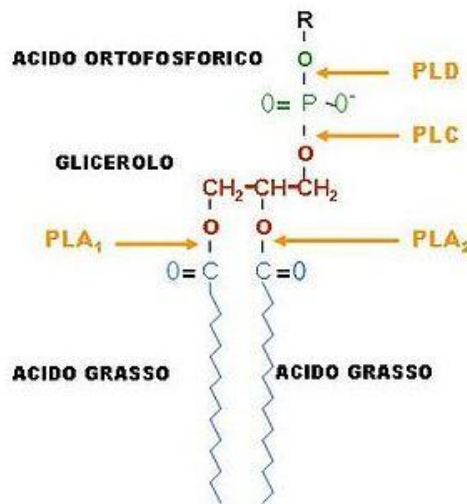


Figura 6 - Punti di attacco delle fosfolipasi al fosfolipide di membrana

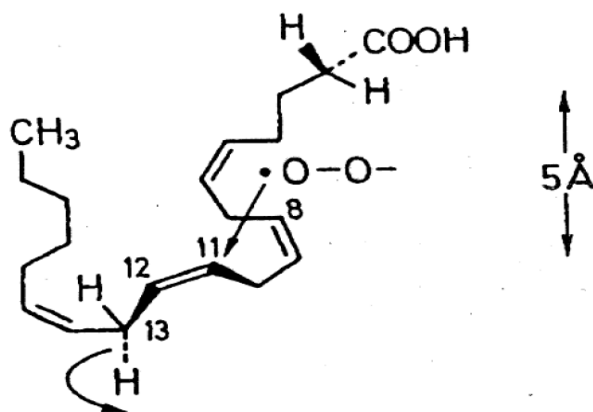


Figura 7 - Struttura dell'acido arachidonico

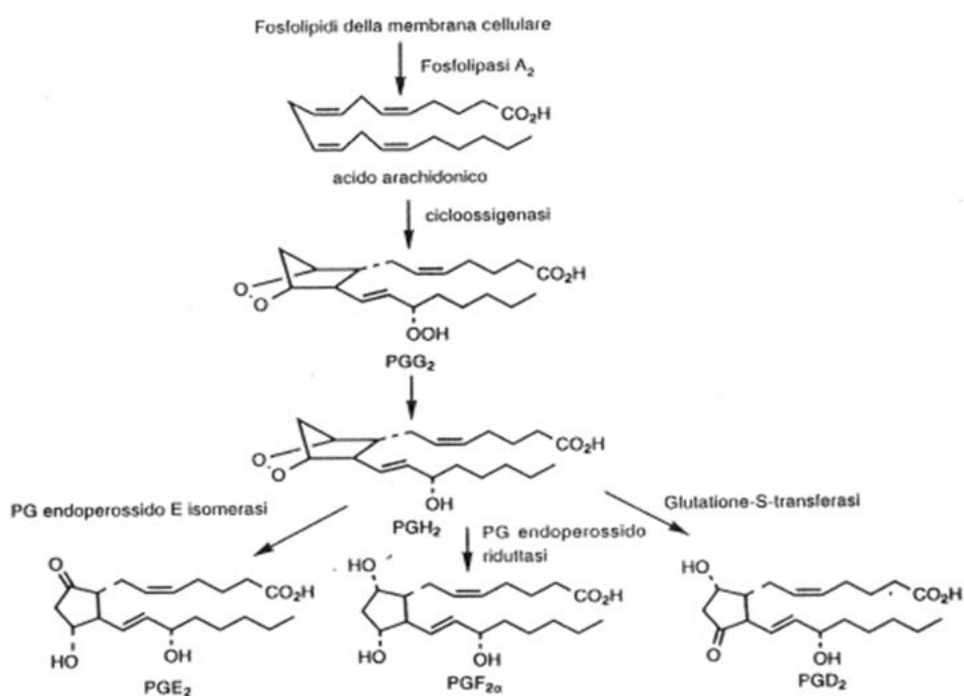


Figura 8 - Biosintesi delle prostaglandine

La trasformazione dell'acido arachidonico in PG determina la genesi di un farmaco la cui rigidità è conferita da strutture cicliche, mantenendo invariate le distanze dei diversi gruppi funzionali. In altre parole, l'acido arachidonico è processato fino a fornire un farmaco rigido, dove la rigidità è data da un anello pentatomico. Infatti, l'acido arachidonico nella cellula diventa substrato dell'enzima COX; tale enzima, essendo dotato di un gruppo prostetico EME contenente uno ione ferro, coordina una molecola di ossigeno e forma un radicale perossidico che tende ad attaccare una fonte di elettroni per poter creare un legame covalente. Tale attività perossidica catalizzata dalla tirosina 385, comporta alcune rilevanti modifiche strutturali (figura 9):

- la formazione di un primo endoperossido tra le posizioni 9 e 11 con conseguente riarrangiamento e sviluppo di un ciclo a cinque termini (attività ciclossigenasica); tale evento permette il passaggio della molecola da una forma planare a una caratterizzata

da due catene carboniose in *trans* tra loro. Questo passaggio è fondamentale poiché permette una seconda perossidazione in posizione 15.

- La formazione in posizione 15 di un perossido molto reattivo, caratteristico della PGG_2 che evolve a PGH_2 , precursore di tutte le prostaglandine nei vari tessuti.

La PGH_2 subirà nei diversi tessuti l'attività di isomerasi tessuto-specifiche, tale isomerasi trasformerà la PGH_2 nelle diverse prostaglandine (figura 10)

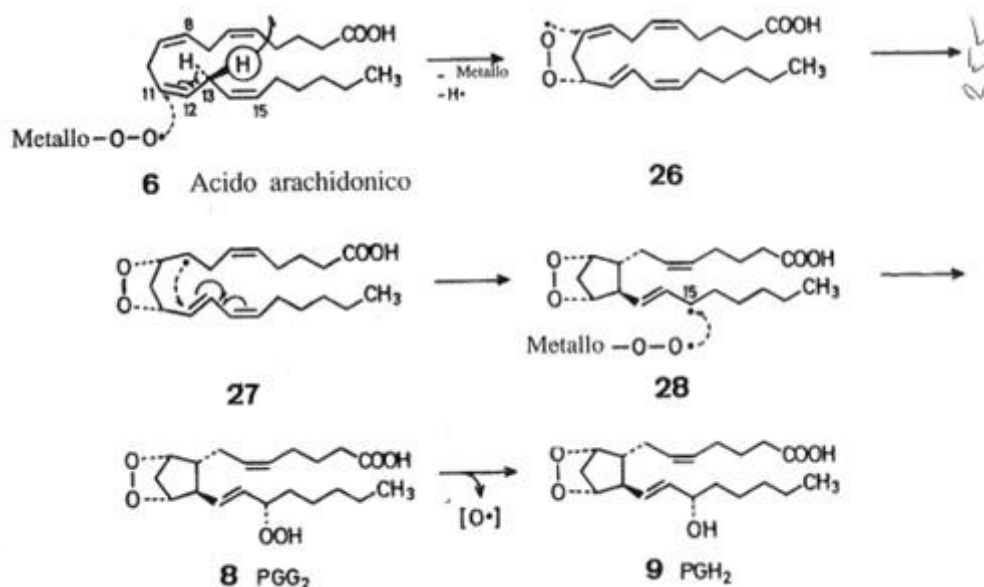


Figura 9 - Meccanismo della ossidazione metabolica dell'acido arachidonico ed endoperossidi PGG_2 , PGH_2

In base alla diversa funzionalizzazione, le PG vengono indicate con una lettera che definisce i sostituenti sull'anello ciclopentano. Se, per esempio, la lettera che segue la sigla PG (prostaglandine), è una E, vale a dire PGE , significa che ci sarà un gruppo carbonilico ($-\text{C}=\text{O}$) in posizione 9 e un gruppo idrossilico ($-\text{OH}$) in posizione 11. Se, invece, la lettera che segue è una F significa che ci sarà gruppo idrossilico ($-\text{OH}$) sia in posizione 9 sia in 11. Di conseguenza, nonostante i gruppi funzionali siano gli stessi, essendo posizionati in modo differente, si avranno farmacofori diversi per distanza e reattività (figure 8 e 10, 11 e 12).

- Le PG sono autacoidi cioè "ormoni ad azione localizzata"
- Sono chiamate così perché furono rinvenute per la prima volta nel liquido seminale e prodotte dalla prostata

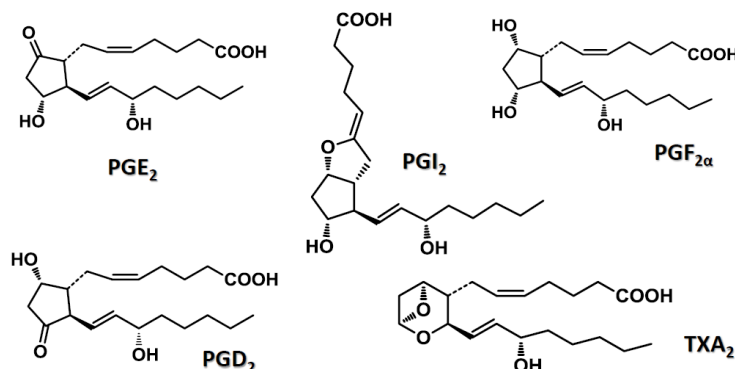


Figura 10 - Prostaglandine

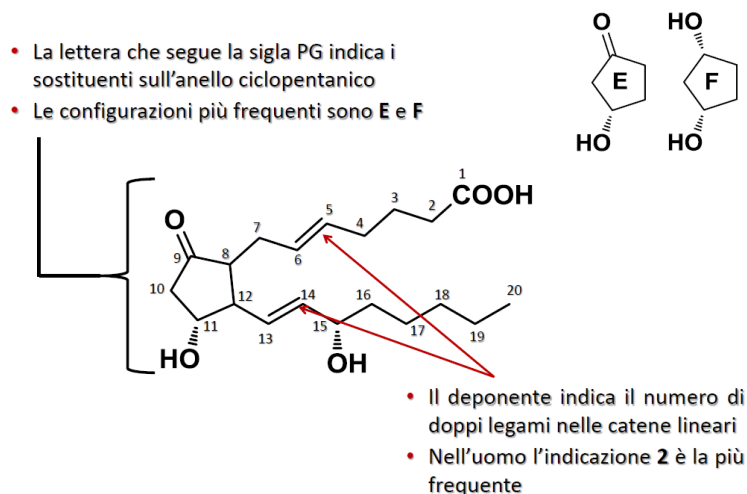


Figura 11 - Prostaglandine

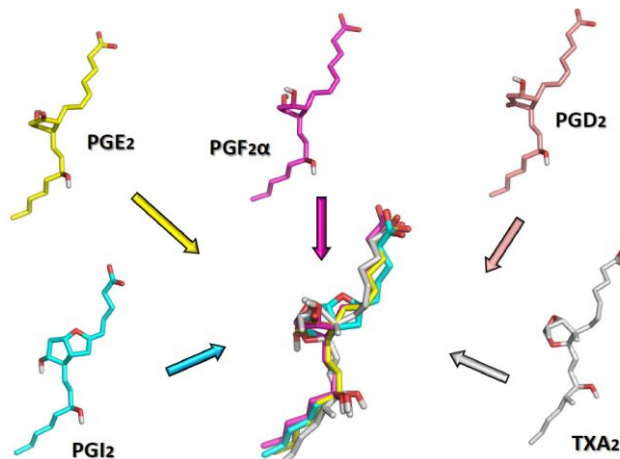


Figura 12 - Prostaglandine

12.3 RUOLO FISIOLÓGICO E INFIAMMATÓRIO DELLE PROSTAGLANDINE

Le PG, per espletare le proprie funzioni, interagiscono con una serie di recettori metabotropici chiamati EP₁, EP₂, EP₃ e così via (figura 13).

SOTTOTIPO RECETTORIALE	AGGREG. PIASTRINICA	TONO MUSCOLATURA LISCIA	AGONISTA NATURALE	PROTEINA G	SECONDO MESSAGGERO
DP	-	+/-	PGD ₂	G _s	cAMP (↑)
EP ₁		+	PGE ₂	G _q (?)	Ca ²⁺ ; IP ₃ /DAG
EP ₂		-	PGE ₂	G _s	cAMP (↑)
EP ₃		+	PGE ₂	G _i , G _s , G _q	cAMP (↑/↓) IP ₃ /DAG/Ca ²⁺
EP ₄		-	PGE ₂	G _s	cAMP (↑)
FP		+	PGF _{2α}	G _q	IP ₃ /DAG/Ca ²⁺
IP	-	-	PGI ₂	G _s	cAMP (↑)
TP	+	+	TXA ₂ , PGH ₂	G _q	IP ₃ /DAG/Ca ²⁺

Figura 13 - Recettori delle prostaglandine

Questi recettori, una volta attivati, esplicano i seguenti effetti fisiologici (figura 14):

1. a livello vascolare si determina un effetto vasodilatatore tramite l'azione delle prostacicline oppure di vasocostrizione tramite l'azione dei trombossani;
2. a livello dello stomaco, i recettori per le PG, determinano l'inibizione della secrezione acida e la produzione di muco basico, citoprotettivo gastrico;
3. a livello renale, regolano il flusso ematico renale e la filtrazione glomerulare;
4. a livello dell'utero, regolano la contrattilità.

Per quanto riguarda invece il ruolo delle PG nel processo infiammatorio, è importante ricordare che l'infiammazione è caratterizzata da:

- a. vasodilatazione
- b. edema
- c. febbre
- d. dolore

- **Infiammazione:**
 - vasodilatazione
 - dolore
 - edema
 - febbre
- **Omeostasi vascolare:**
 - Prostaciclina (PGI_2) → **antiaggregante e vasodilatatore**
 - Trombossano (TXA_2) → **proaggregante e vasocostrittore**
- **Secrezioni:** inibizione della secrezione acida e promozione della produzione di muco citoprotettivo a livello gastrico
- **Omeostasi renale:** Le PG regolano il flusso ematico renale e la filtrazione glomerulare
- **Contrattilità uterina:** La $\text{PGF}_{2\alpha}$ stimola la contrattilità uterina

Figura 14 - Effetti delle prostaglandine

L'edema si produce perché con la vasodilatazione si ha un rallentamento della velocità di scorrimento del sangue, aumento della permeabilità vascolare e fuoriuscita nei tessuti extra vasali di proteine che richiamano acqua (attività PGE_2 e PGI_2). Per quanto riguarda il dolore, le PGE_2 liberate nella zona in cui si verifica l'infiammazione, stimolano, sulle fibre nocicettive (figura 15) – vale a dire quelle che dalla periferia vanno al centro – una serie di recettori che attivano, mediante la liberazione di una proteina G_q , la fosfolipasi C. L'attivazione della fosfolipasi C induce, nell'ordine, un aumento della concentrazione di calcio, l'apertura dei canali del calcio, la genesi di un potenziale d'azione e l'insorgenza di uno stimolo dolorifico.

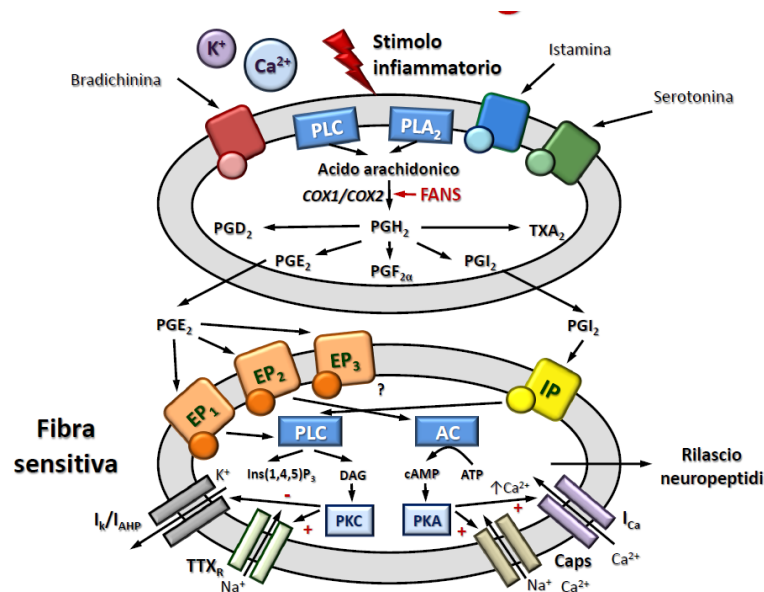


Figura 15 - Effetti delle prostaglandine sulle fibre nocicettive

L'ipertermia si verifica grazie all'attivazione dei centri termoregolatori ipotalamici, cui la biosintesi delle prostaglandine è a carico di una isoforma ciclossigenasica di tipo 3.

Per ridurre uno stato infiammatorio è dunque necessario ridurre la produzione di PG, preferibilmente con un inibitore competitivo più affine alla COX rispetto all'acido arachidonico, poiché l'enzima funziona in base ai livelli di questo acido grasso libero. Spesso, l'utilizzo dei FANS è associato agli inibitori della pompa protonica per salvaguardare la parete gastrica. I FANS, infatti, hanno come effetto collaterale lo scompenso della produzione di muco gastroprotettivo: per tale ragione, l'inibitore di pompa, che impedisce il trasferimento dell'acido cloridrico dalla cellula parietale gastrica all'interno dello stomaco, agisce come protettivo della parete gastrica.

12.4 ATTIVITÀ DELL'ENZIMA CICLOSSIGENASI

Al fine di sviluppare una molecola che inibisca la COX è necessario comprendere in che modo quest'enzima catalizza la conversione di acido arachidonico in PG. Le COX sono omodimeri inseriti nella porzione citoplasmatica della membrana, all'interno della quale l'attività perossidasi è espletata grazie a un gruppo prostetico costituito da ferro-eme, dove il ferro, passando da uno stato di ossidazione di +2 a +3, perossida l'ossigeno. Nell'acido arachidonico ci sono quattro carboni ibridati sp_2 che, nel sito catalitico, si avvicinano al gruppo prostetico, in prossimità di una tirosina in posizione 385. L'acido arachidonico entra nel sito attivo dell'enzima e si accomoda vicino alla tirosina in posizione 385 con il carbonio ibridato sp_2 , permettendo la reazione di perossidazione fino a formare, dopo una serie di passaggi, le varie PG (figure 16).

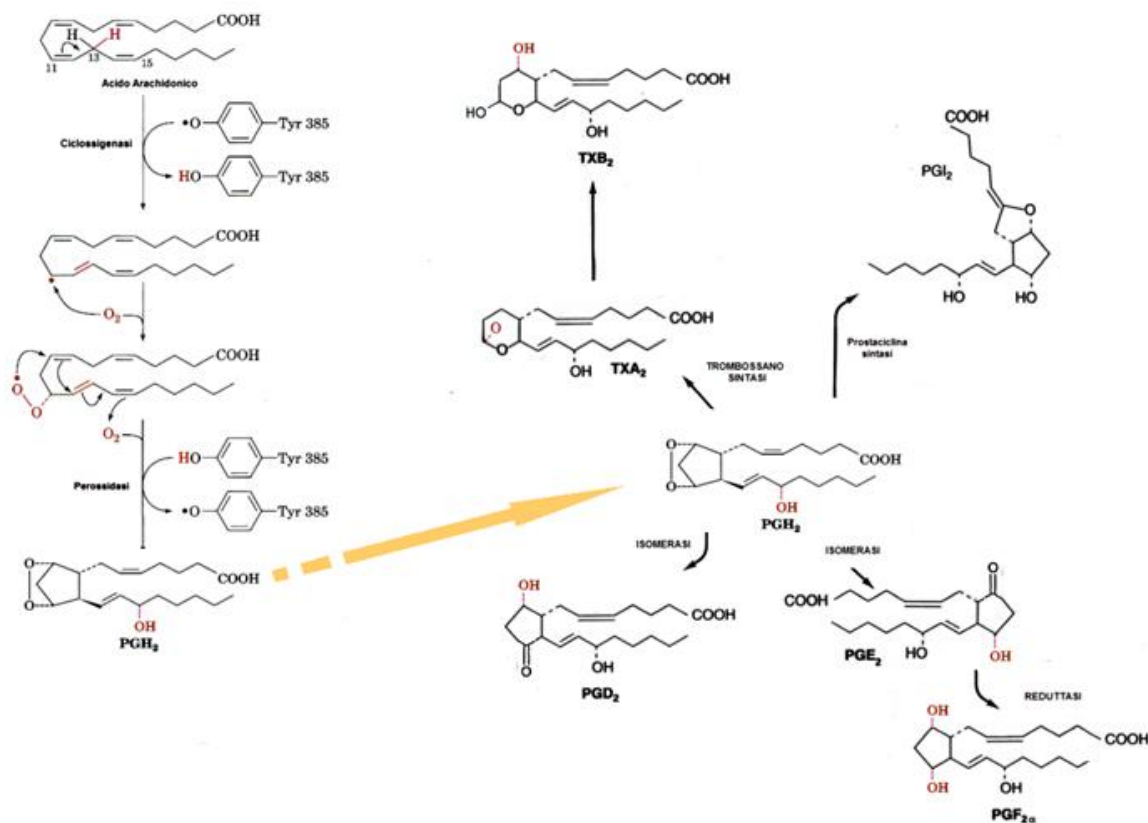


Figura 16 - Attività perossidasi e ciclosigenasi della COX

La ciclossigenasi è un enzima dotato di due attività catalitiche: ciclossigenasica e perossidasica (figura 17). Nell'attività ciclossigenasica, il perossido, assistito dal gruppo ferro-eme, attacca l'atomo di carbonio in posizione 11 dell'acido arachidonico, vale a dire uno di quelli coinvolti nei doppi legami.

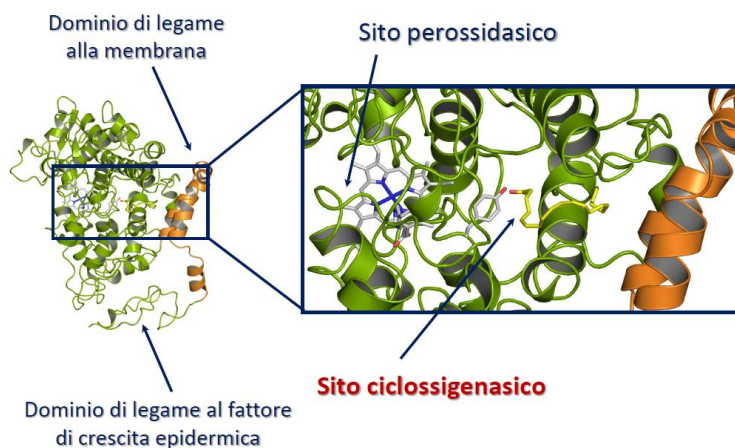


Figura 17 - Sito di attività della ciclossigenasi

Inoltre, è importante evidenziare che gli amminoacidi fondamentali per il legame e la biotrasformazione dell'arachidonato sono i seguenti (figure 18 e 19):

- L'arginina in posizione 120, carica positivamente, interagisce con il gruppo carbossilato (-COO⁻) localizzato sul carbonio in posizione 1 dell'acido arachidonico. Questa interazione tra carica negativa e carica positiva lega l'acido arachidonico nel sito catalitico della COX.

- L'interazione della tirosina in posizione 385, con i doppi legami alifatici nelle posizioni 8, 9, 11 e 12 dell'acido arachidonico, è fondamentale per la formazione delle PG.
- La serina 530 ha un ruolo importante nel meccanismo d'azione dell'Aspirina (le cui caratteristiche saranno approfondite nelle prossime pagine).

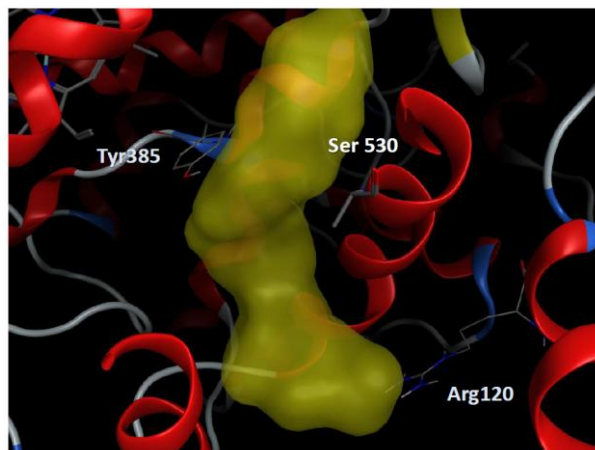


Figura 18 - Sintesi delle prostaglandine

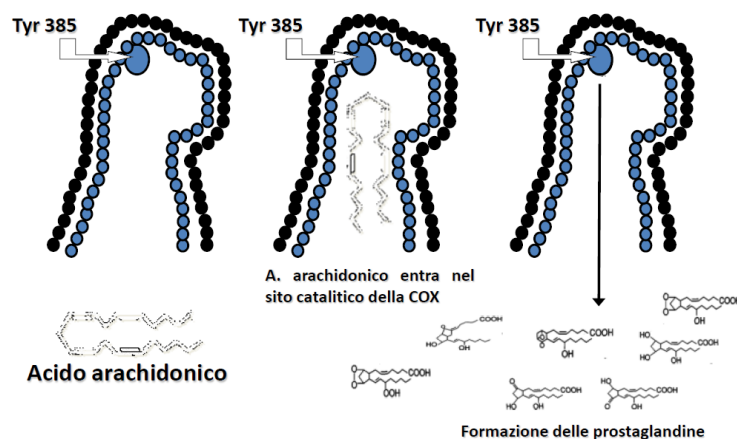


Figura 19 - Sintesi delle prostaglandine

È interessante notare che i FANS agiscono bloccando esclusivamente l'attività ciclossigenasica dell'enzima COX e per fare questo devono mantenere l'interazione con la tirosina in posizione 385 tramite un sistema aromatico, poiché, altrimenti, semplici insaturazioni, come i doppi legami, subirebbero la perossidazione analogamente all'acido arachidonico (figura 20).

I FANS inibiscono la COX bloccando la sintesi delle prostaglandine

La COX è un enzima dotato di due attività catalitiche:

- **attività ciclossigenasica**, che converte l'acido arachidonico in PGG₂
- **attività perossidasica**, che riduce la PGG₂ a PGH₂, precursore di tutte le prostaglandine

I FANS agiscono bloccando esclusivamente l'attività ciclossigenasica dell'enzima COX

Figura 20 - Meccanismo d'azione

Per cui un inibitore competitivo deve essere capace di legarsi allo stesso modo dell'arachidonato e accomodarsi, attraverso un'espansione molecolare più o meno planare, nel canale enzimatico per il tempo necessario a ostacolare la normale attività dell'enzima, ottenendo così una minore sintesi della prostaglandina.

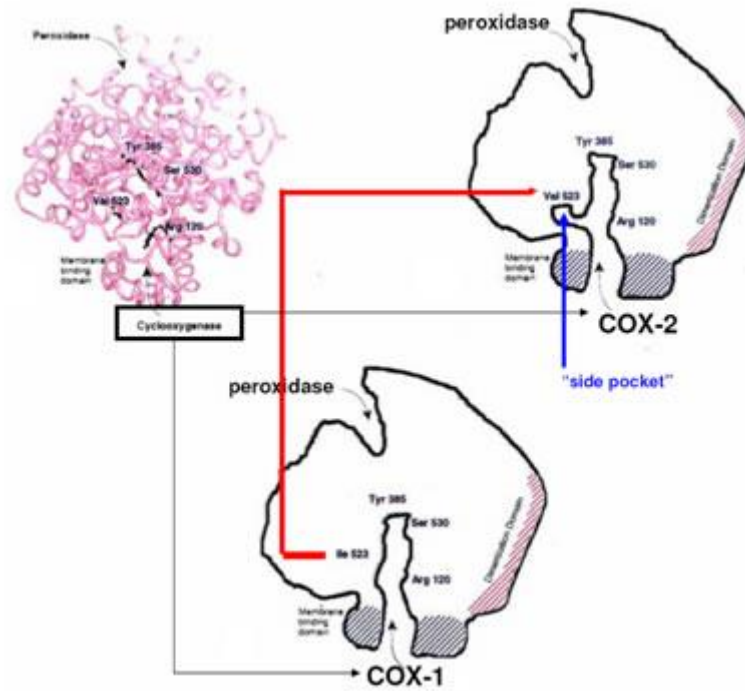
Da un punto di vista omeostatico, la produzione di PG è regolata dai livelli di acido arachidonico presenti nel citosol cellulare e, dunque, il processo infiammatorio può verificarsi anche in seguito a una eccessiva assunzione di acidi grassi insaturi, precursori di tale acido. In conseguenza dell'aumento di concentrazione di acido arachidonico dovuta a una maggiore attività della fosfolipasi A2 indotta dal processo infiammatorio, la quota della COX aumenta a sua volta per una maggiore espressione indotta dall'aumento di concentrazione di quest'ultimo, al punto che è possibile distinguere la COX-1 costitutiva e la COX-2 indotta (figura 21).



Le due isoforme differiscono per l'amminoacido 523 presente nel sito catalitico

Figura 21 - COX-1 vs COX-2

La COX-1 – deputata alla produzione di PG che mediano le funzioni omeostatiche – è localizzata principalmente a livello della mucosa gastrica, dei reni e delle piastrine. La COX-2 è localizzata, invece, in tessuti come il cervello, il rene e l'apparato cardiovascolare. Da un punto di vista strutturale, le due isoforme COX possiedono una omologia pari al 60% e nel sito catalitico differiscono significativamente per l'amminoacido in posizione 523, che nella COX-1 è una isoleucina, mentre nella COX-2 una valina. Tale differenza è di estrema importanza per la progettazione di farmaci selettivi verso uno o l'altro enzima perché si sfrutta il minor ingombro sterico ad opera della valina che presenta l'esistenza di una tasca aggiuntiva capace di determinare un profilo di selettività nei confronti dei vari inibitori come mostrato nella figura 22.



Nella COX-2 la sostituzione di un *Isoleucina* (Ile523) presente nella COX-1 con una *Valina* (Val523) rende accessibile una tasca di legame accessoria assente nella COX-1.

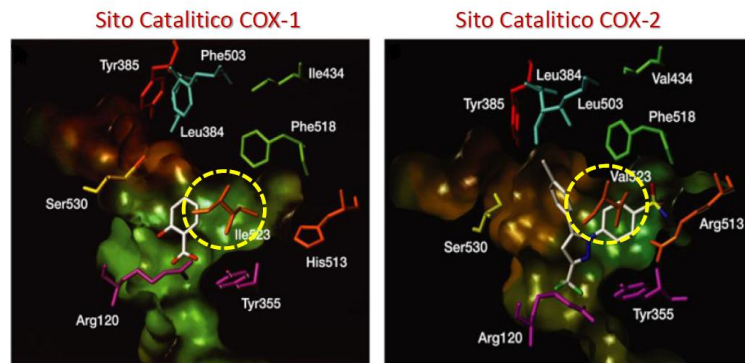


Figura 22 - COX-1 vs COX-2

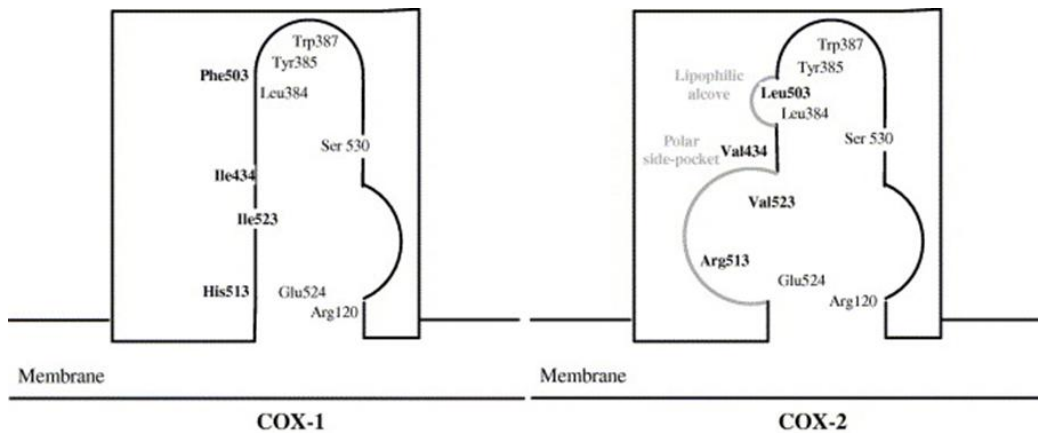


Figura 23 - Isoleucina 523 vs valina

Infine, è importante sottolineare che, se gli effetti terapeutici dei FANS sono legati alla riduzione della produzione di PG nel processo infiammatorio, il blocco della produzione di PG omeostatiche determina effetti collaterali (e dunque non più terapeutici). Del resto, la finalità terapeutica dovrebbe essere quella di inibire in modo selettivo la quota di COX-2 indotta: tuttavia, il raggiungimento di questo obiettivo si realizza solamente in alcune circostanze.

12.5 CLASSIFICAZIONE E MECCANISMO D'AZIONE DEI FANS

I FANS, come detto nel paragrafo precedente, inibendo l'azione della COX e, quindi, la sintesi di PG, espletano una serie di effetti, da quello antinfiammatorio alla riduzione del processo flogistico, dall'azione analgesica a quella antipiretica (figura 24).

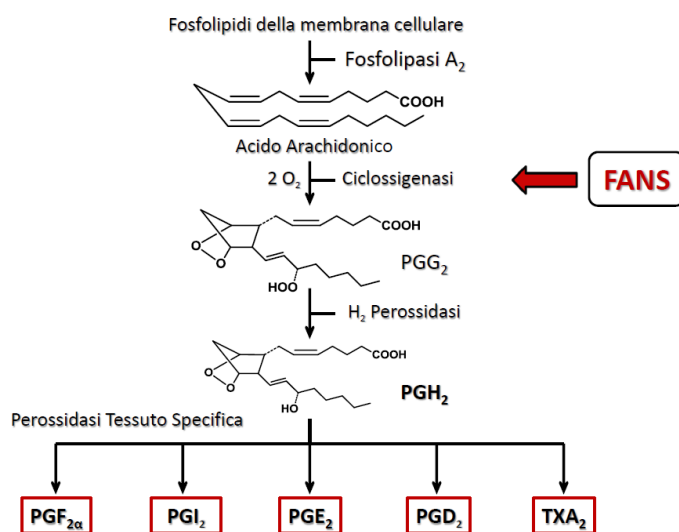


Figura 24 - Biosintesi delle prostaglandine

Le classi di FANS finora utilizzate sono le seguenti:

- Salicilati**
- Derivati dell'acido antranilico**
- Derivati aril-acetici**
- Derivati indol-acetici**
- Derivati aril-propionici**
- Oxicami**
- Arilsolfonammidi**
- Coxib (COX-2 selettivi)**
- Derivati pirazolonici e pirazolidindionici**

a) Salicilati

I Salicilati sono farmaci sviluppati a partire dall'**Acido salicilico**, che è a sua volta un prodotto dell'ossidazione della salicilina presente nella radice della *Salix Alba*. A questa classe appartengono il **Salicilato di sodio**, **Tiosalicilato di sodio**, **Salicilato di Colina** e il **Salsalato** (figura 25), i quali devono essere somministrati in grosse quantità a causa della loro idrofilia che ne riduce l'assorbimento e il tempo di emivita (che è di circa venti o trenta minuti).

Lo sviluppo dei FANS ha avuto inizio con la scoperta del glicoside presente nella corteccia di *Salix Alba*, la Salicilina, dotata di attività antipiretica. A partire da questo si sono sintetizzati:

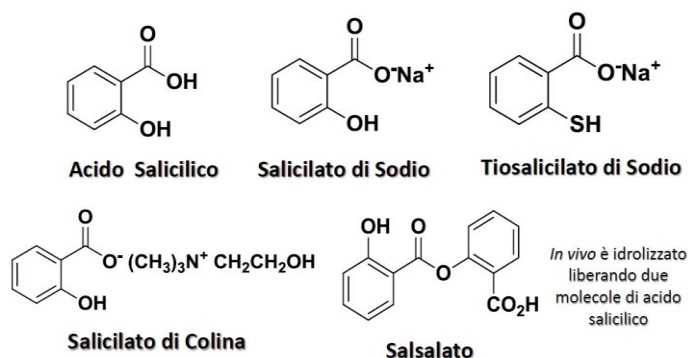


Figura 25 - Salicilati

Un altro salicilato, che, storicamente, ha costituito, da un punto di vista terapeutico, una svolta importante, è l'**Acido Acetilsalicilico** (figura 26), sintetizzato trasformando l'acido salicilico in un estere acetico, con l'obiettivo di incrementarne la lipofilia rispetto al Salicilato di sodio e al Tiosalicilato di sodio. Questa molecola, introdotta in commercio nel 1899 con l'oramai celebre nome di "Aspirina", rispetto all'Acido salicilico, possiede un'attività molto potente, derivante dalla porzione acetica capace di effettuare una reazione di trans-esterificazione. L'Acido Acetilsalicilico, infatti, può acetilare l'enzima, interagendo con il gruppo idrossilico (-OH) della serina in posizione 530 (figure 27 e 28), determinando l'inibizione irreversibile della COX e riducendo in modo drastico la produzione di PG, la cui quota ritorna omeostatica solo quando l'enzima COX è nuovamente biosintetizzato. Tale meccanismo spiega il motivo per cui questa molecola ha significativi effetti collaterali, tra cui l'iperacidità gastrica e l'aumento dei tempi di coagulazione. Quest'ultimo effetto collaterale, tuttavia, può essere utilizzato, in determinati dosaggi, a fini terapeutici (Cardioaspirina) per la prevenzione e la profilassi della trombosi coronarica, dell'ictus cerebrale, eccetera (figura 29).

L'inibizione della produzione dei trombossani (TXA₂) ha come conseguenza una minore aggregazione piastrinica: la piastrina, del resto, non avendo il nucleo, non possono trascrivere quella porzione di DNA che codifica per la biosintesi di nuova ciclossigenasi. Tale inibizione perdura per il tempo di sopravvivenza della piastrina, la quale dovrà essere espressa nuovamente (8-10 giorni). Nelle cellule endoteliali, che producono prostaciclina ad azione antiaggregante e vasodilassante, l'azione è più blanda per la rapida sintesi di nuovo enzima COX-1. Tutto ciò si traduce in un'inibizione selettiva del TXA₂ piastrinico senza alterazione della funzione endoteliale.

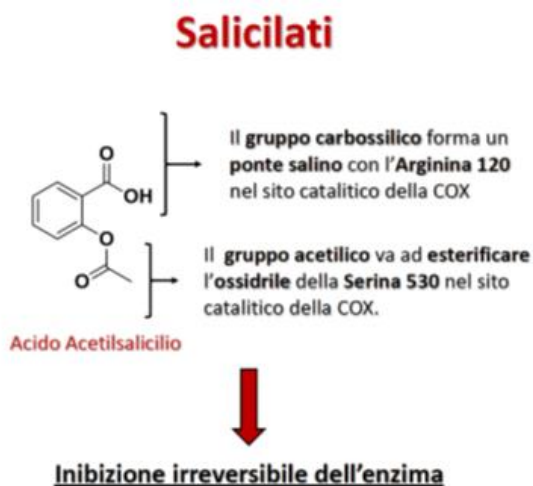


Figura 26 - Salicilati

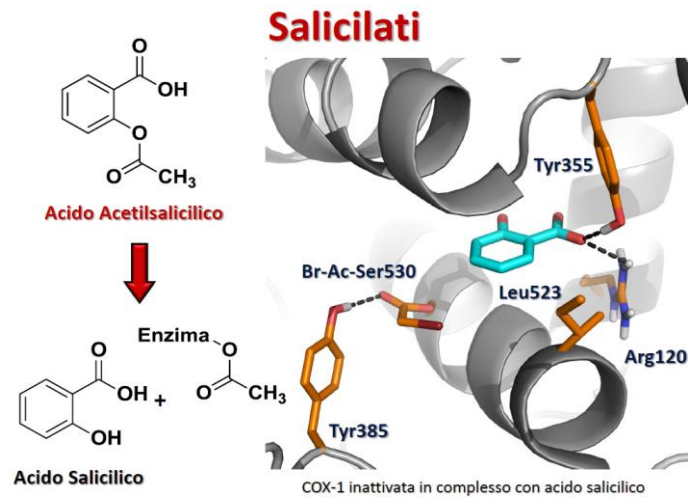


Figura 27 - Salicilati

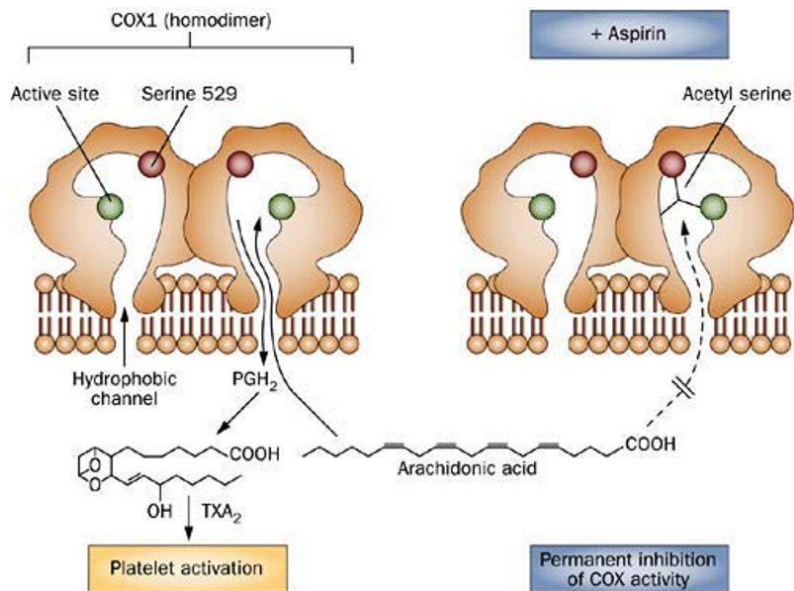


Figura 28 - Acetilazione della serina 530

ACIDO ACETIL SALICILICO

Utilizzato in ampio intervallo di concentrazioni

100 mg/die AZIONE ANTIAGGREGANTE

(Cardioaspirin100)

Prevenzione e la profilassi della trombosi coronarica, dell'ictus cerebrale, ect...

0.3-1g/die AZIONE ANTIPIRETICA-ANALGESICA

2-6g/die AZIONE ANTINFIAMMATORIA

Trattamento sintomatico di Artrite reumatoide, Osteoartrite, Artrosi

Figura 29 - Utilizzi terapeutici dell'acido acetilsalicilico

Una variante dell'Acido Acetilsalicilico è il **Nitroderivato** che si decompone liberando monossido di azoto ad azione gastroprotettiva e acido acetilsalicilico nella sua forma farmacologicamente attiva (figure 30 e 31).

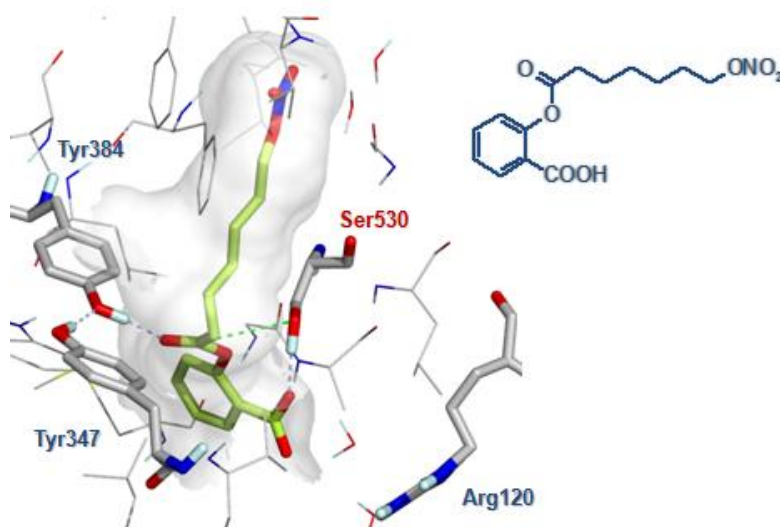


Figura 30 - Nitroderivato nel sito enzimatico

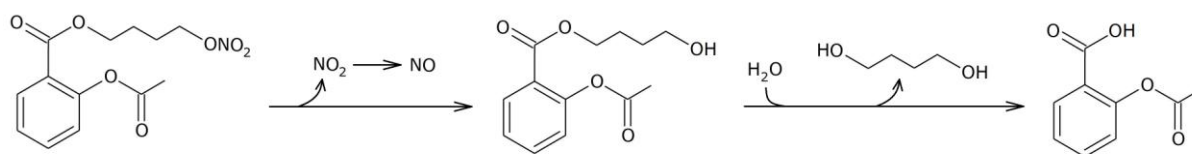
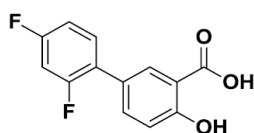


Figura 31- Meccanismo di formazione dell'Aspirina per degradazione del Nitroderivato

Infine, è interessante segnalare il caso del **Diflunisal**, una sostanza che ha la medesima farmacodinamica dell'Acido salicilico, ma con una farmacocinetica migliore (figura 32). Il Diflunisal, non a caso, possiede una spiccata lipofilia per la presenza di un anello aromatico con due atomi di fluoro che gli conferiscono una maggiore efficacia rispetto all'Acido salicilico, sebbene sia comunque un inibitore competitivo non irreversibile. Le sopracitate sostituzioni con il fluoro, del resto, fanno sì che i due anelli non siano co-planari, rendendo la molecola più simile all'acido arachidonico.

- Attività COX inibente per legame del gruppo carbossilico al gruppo guanidinico dell'Arginina 120 nel sito attivo dell'enzima
- Presentano scarse attività e parametri farmacocinetici a causa dell'elevata idrofilia



Diflunisal

- L'inserimento di un secondo fenile incrementa lipofilia, legame con le proteine plasmatiche ed emivita
- I due atomi di fluoro determinano la non complanarità dei due anelli in modo da mimare tridimensionalmente l'acido arachidonico.

Figura 32 - Salicilati

b) Derivati antranilici

I derivati antranilici hanno una durata d'azione simile a quella dell'Acido Acetilsalicilico, senza però averne i medesimi effetti collaterali. A questa classe di farmaci appartengono l'**Acido Meclofenamico**, l'**Acido Niflumico**, la **Flunixina**, la **Clonixina** e l'**Etofenamato** (figure 33 e 34).

- Sostituzione del gruppo **-OH** dei salicilati con il bioisostero **-NH-**
- Gruppo **-NH-** sostituito con un fenile per incrementare la lipofilia ed il legame con le proteine plasmatiche
- Inserimento su questo anello aromatico di sostituenti per aumentare la lipofilia e per evitare la complanarità

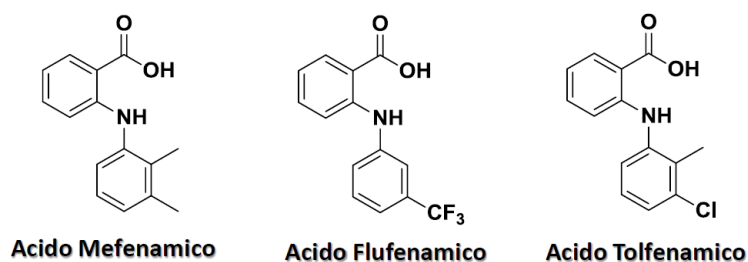


Figura 33 - Derivati dell'acido antranilico

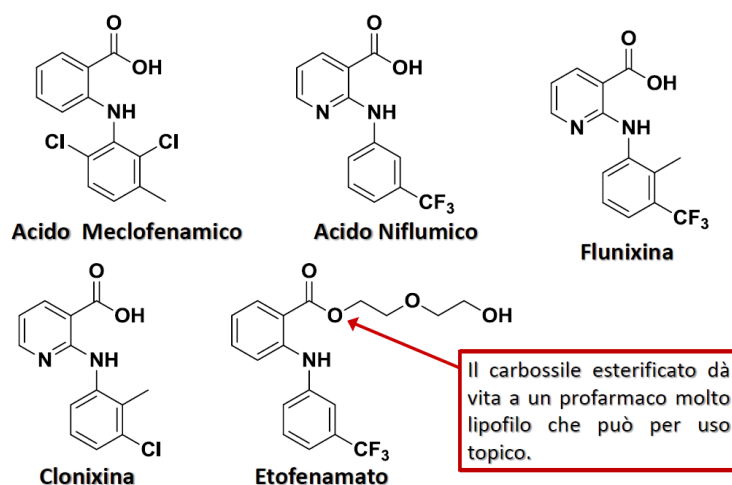


Figura 34 - Derivati dell'acido antranilico

Nelle molecole di questa classe, la presenza del gruppo amminico (-NH₂), isostero del gruppo idrossilico (-OH), permette di effettuare alcune sostituzioni in quanto è più reattivo. Per questa ragione, i derivati antranilici hanno due anelli aromatici che ne incrementano la lipofilia e, di conseguenza, il legame alle proteine plasmatiche.

È interessante evidenziare che l'**Etofenamato**, un profarmaco estereo, è adoperato in dermatologia per la sua spiccata lipofilia (figura 34).

c) Derivati aril-acetici

I derivati aril-acetici, rispetto ai derivati antranilici, conservano zone non co-planari e porzioni aromatiche non perossidabili. Inoltre, per consentirne una migliore esposizione verso l'arginina in posizione 120, il gruppo carbossilato (-COO⁻) è stato allontanato dall'anello aromatico attraverso

l'inserimento di un gruppo metilenico (CH_2). Questa modifica consente una maggiore accomodabilità a un legame più stabile e forte del farmaco con l'enzima.

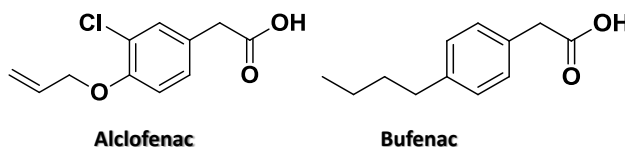
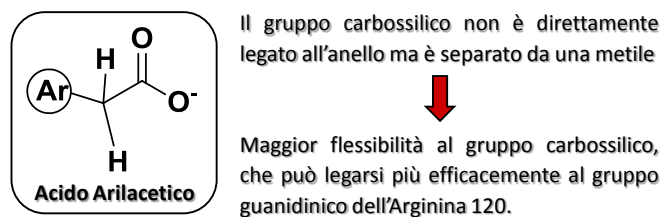


Figura 35 - Derivati aril-acetici: Alclofenac e Bufenac

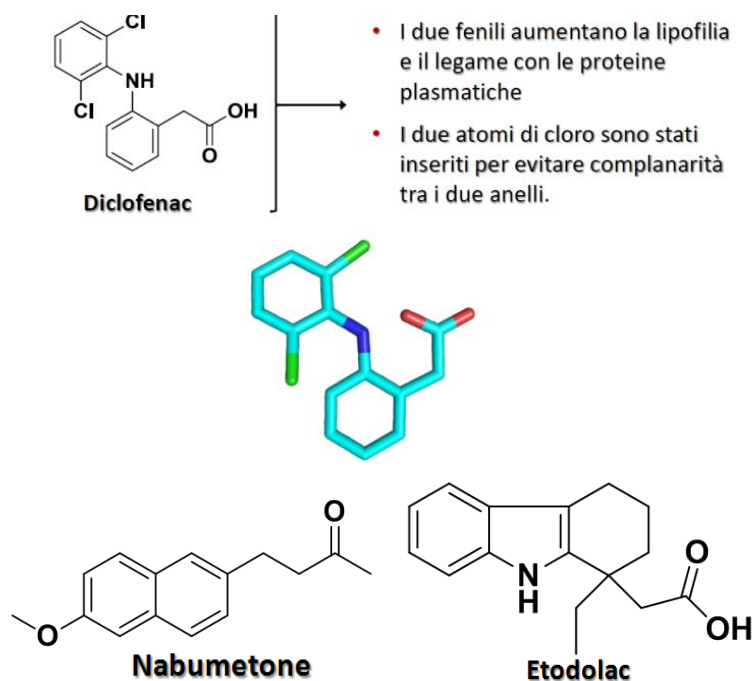


Figura 36 - Derivati aril-acetici: Diclofenac, Nabumetone ed Etodolac

Indicazioni terapeutiche:

- Trattamento a breve termine di stati dolorosi infiammatori post-operatori e post-traumatici
- Dismenorrea primaria

Effetti collaterali:

- Comuni: emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, con gravi conseguenze negli anziani
- Rari: cefalea, capogiro e vertigine, anoressia, nausea, vomito, diarrea, aumento delle transaminasi con, talvolta, evoluzione verso l'epatite

Recenti studi indicano un leggero aumento del rischio cardiovascolare con diclofenac rispetto ad altri FANS non selettivi, similare ai rischi degli inibitori COX-2

Figura 37 - Derivati aril-acetici: indicazioni terapeutiche ed effetti collaterali

A questa classe di farmaci appartengono l'**Alclofenac**, il **Bufenac**, il **Diclofenac**, il **Nabumetone** e il **Etodolac** (figure 35, 36 e 37). Tra questi, il più potente è Diclofenac, che, come illustrato nella figura 38, ha uno sviluppo molecolare molto simile all'acido arachidonico. Il Nabumetone, utilizzato in processi infiammatori di rilevante entità (artriti), sembra avere un profilo di tollerabilità gastrointestinale migliore rispetto ad altre molecole della stessa classe.

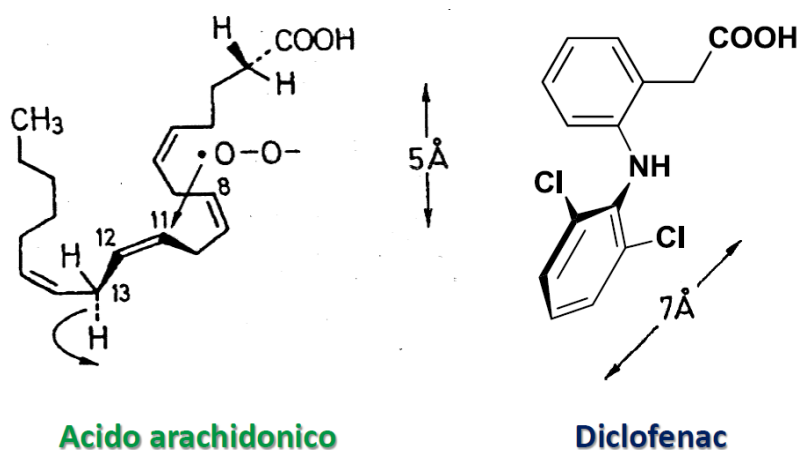


Figura 38 - Derivati dell'acido acetico

Come si evince dalle figure 36 e 37, in queste molecole continuano a essere presenti i due anelli aromatici, responsabili del legame con le proteine plasmatiche e della coordinazione della tirosina in posizione 385.

d) Derivati indol-acetici

I derivati indol-acetici sono la risultante della sostituzione dell'arile nei derivati arilacetici con un anello indolico. Di questa classe di farmaci, il maggior esponente è l'**Indometacina**, un farmaco dotato di una potenza molto elevata, che deriva dallo sviluppo molecolare, molto simile a quello dell'acido arachidionico (figura 39).

- L'anello indolico non è complanare con quello cloro-fenilico
- La conformazione bioattiva è di tipo **cisoide**, mimando quella dell'acido arachidionico

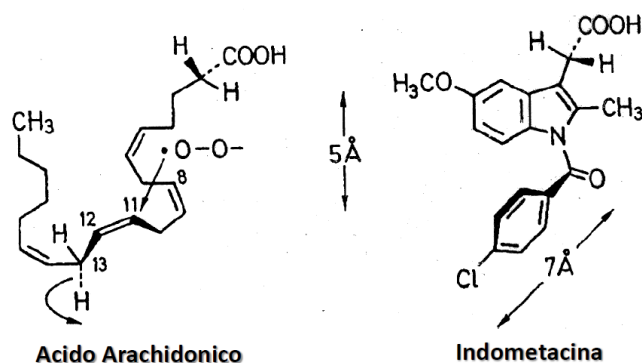


Figura 39 - Indometacina

Le relazioni struttura-attività delle molecole di questa classe sono le seguenti (figura 40):

1. il sostituito R_1 è svantaggioso se è costituito da un cloro o un idrogeno; al contrario, la presenza di un gruppo metossile ($-\text{OCH}_3$), situato in corrispondenza dell'istidina 513, ne migliora l'attività.
2. Il sostituito R_2 è svantaggioso se è costituito da un acile alifatico o un alchile; al contrario, la presenza di una porzione aromatica ne migliora l'attività.

3. Il sostituto R_3 è vantaggioso se è costituito da un metile ($-\text{CH}_3$); al contrario, la presenza di un idrogeno o di un fenile ne peggiora l'attività. Infatti, l'anello indolico è un anello planare su cui si trova un $-\text{CH}_2\text{COOH}$, libero di muoversi nel sito enzimatico. Inserendo un metile ($-\text{CH}_3$) come sostituto R_3 , si ottiene l'allontanamento del gruppo carbossile in modo ottimale. In altre parole, se ne riducono i gradi di libertà conformazionale, migliorando così l'interazione con l'arginina in posizione 120. Tuttavia, se si inserisce un fenile in posizione R_3 , il gruppo carbossile subisce una costrizione conformazionale al posto di un'interazione efficace con l'arginina in posizione 120. Allo stesso modo, la presenza di un atomo di idrogeno al posto di R_3 , consente una tale libertà conformazionale al gruppo carbossile, che non può essere ottimizzato il legame con la controparte enzimatica.

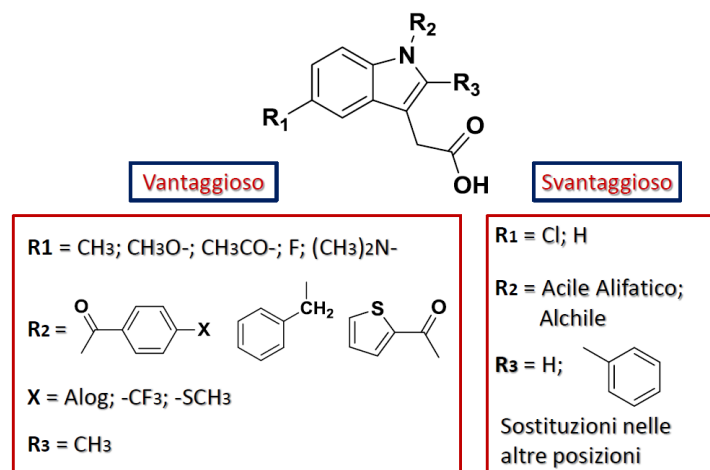
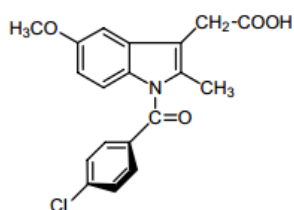


Figura 40 - Relazioni struttura-attività

L'indometacina è attiva nella conformazione cisoide (*Z*) non planare, conformazione in cui due anelli (quello paraclorobenzoico e quello indolico) si trovano dallo stesso lato (figura 39 e 41).

Da misure chimico-fisiche si è osservato che la conformazione più stabile dell'Indometacina è cisoide non planare.



Infatti l'analogo rigido è inattivo.

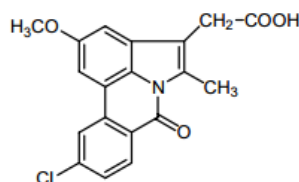


Figura 41 - Conformazione cisoide non planare dell'indometacina

Esiste, inoltre, anche una conformazione transoide in cui i due anelli sono situati da lati opposti. Queste variazioni conformazionali sono caratteristiche specifiche di questa molecola e derivano dal fatto che intorno al legame carbonilico c'è libera rotazione. Tuttavia, la

conformazione transoide non assomiglia all'acido arachidonico e, quindi, non può inserirsi nel sito della COX (figura 42).

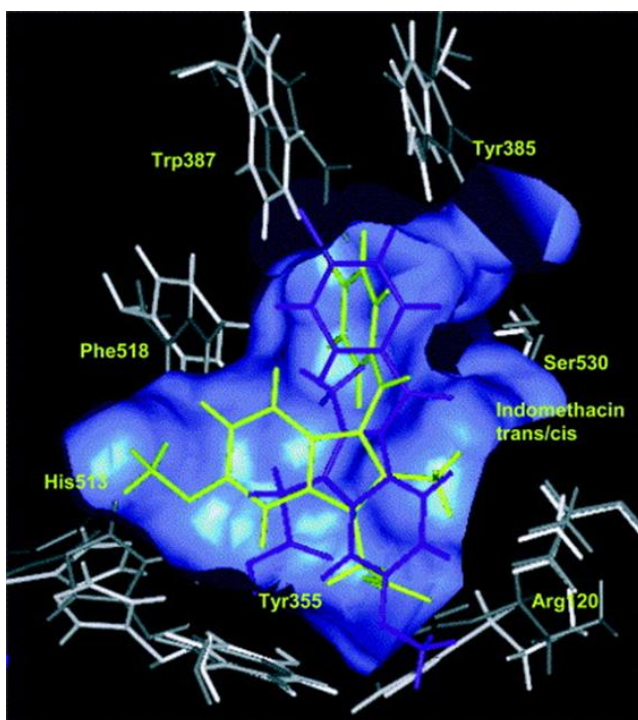


Figura 42 - Differenza tra l'indometacina transoide e cisoida al sito enzimatico

Dall'Indometacina, mediante la sostituzione dell'atomo di azoto dell'anello indolico con un C sp^2 dell'anello indenico, si ottiene il **Sulindac**. Questa molecola presenta due isomeri geometrici determinati dal doppio legame sull'anello indenico. L'eutomero è l'isomero configurazionale Z poiché ha una struttura simile a quella dell'acido arachidonico. Inoltre, come si evince dalla figura 43, le configurazioni Z del Sulindac e dell'Indometacina sono perfettamente sovrapponibili, mentre non lo sono in quella E (figure 43 e 44).

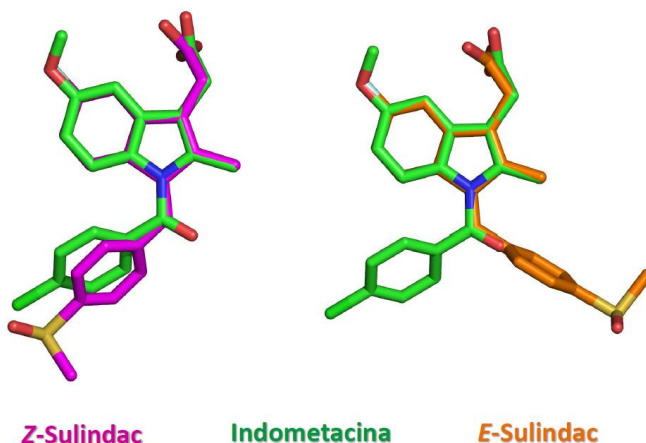
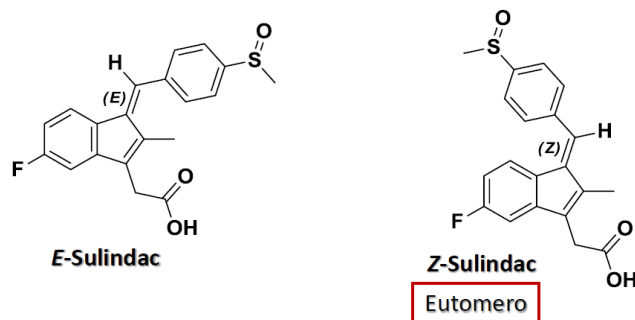


Figura 43 - Derivati dell'Indometacina

L'anello **indenico** del Sulindac è isostero dell'anello indolico



Il **sulindac** è un **profarmaco** → *In vivo* si ha riduzione reversibile del gruppo solfossido a solfuro con liberazione del farmaco attivo. Il gruppo solfossido subisce anche ossidazione irreversibile a solfone (inattivo).

Figura 44 - Derivati dell'Indometacina

Oltre all'Indometacina, a questa classe di farmaci appartengono la **Acemetacina**, l'**Oxametacina** e la **Cinmetacina**. L'Acemetacina è un estere, ovvero un profarmaco che è attivo dopo idrolisi, motivo per il quale ha tempi di emivita più lunghi. L'Oxametacina, invece, presenta, al posto del gruppo carbossilico ($-\text{COO}^-$), un acido idrossammico ($-\text{CONHOH}$) (figura 45).

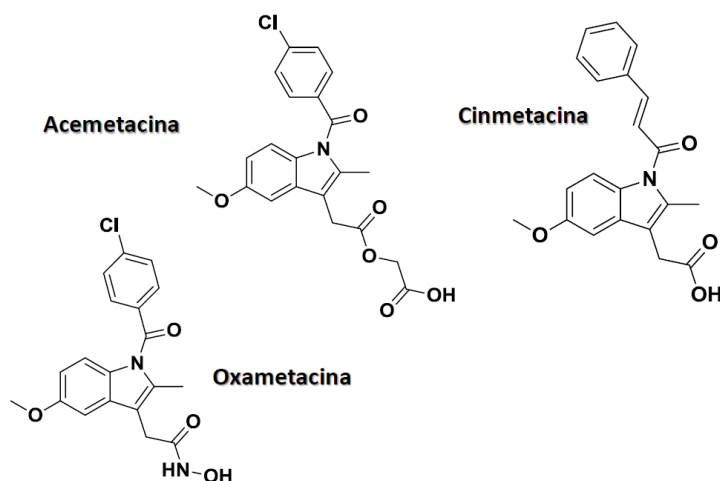


Figura 45 - Derivati dell'Indometacina

Inoltre tra le modifiche dell'indometacina, ottenuta rimuovendo una porzione anellare, si ottengono derivati come la **Tolmentina sodica** e lo **Zomepirac** (figura 46).

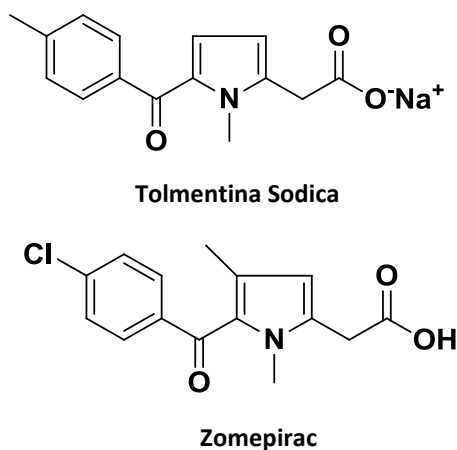


Figura 46 - Modifiche dell'Indometacina

Dai saggi in vitro effettuati con i derivati ammidici dell'Indometacina, si è riscontrata una minore attività inibitoria della COX-1 e una maggiore attività sulla COX-2 rispetto l'indometacina-carbossilata. Il motivo per cui questo avviene è da ricercarsi nella forza della base di Lewis che, passando da una funzione carbossilica a una ammidica, risulta essere ridotta. Il carattere neutro dell'ammidico garantisce, infatti, una maggiore flessibilità poiché l'interazione di legame con l'arginina 120 è indebolita. Dunque, l'indometacina-ammidico si accomoda meglio nella COX-2 rispetto alla COX-1, perché nella COX-2 la possibilità di spazio occupabile è maggiore. Se si osservano i valori di IC_{50} , ossia le concentrazioni di farmaco capaci di ottenere un'inibizione del 50% dell'enzima COX, si nota come le concentrazioni di indometacina-ammidico inibenti le COX-2 (figura 47), sono inferiori a quelle COX-1. Il passaggio dall'indometacina all'indometacina-ammidico comporta per la molecola una perdita di attività intrinseca, ma un guadagno di selettività COX-2.

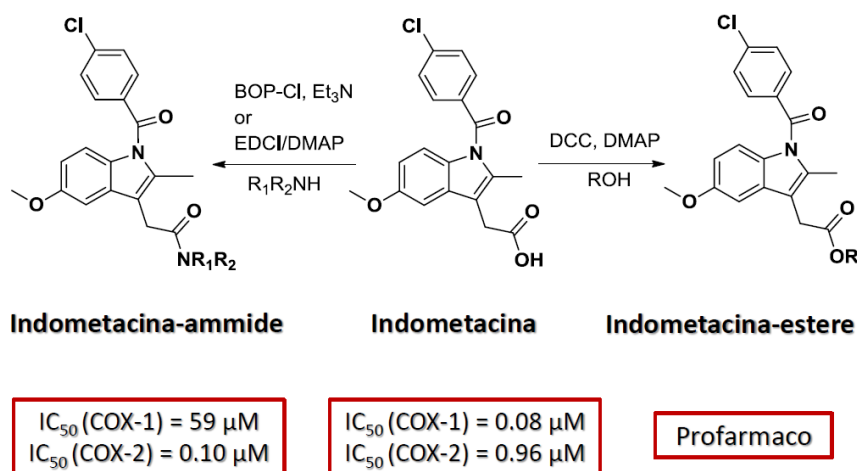


Figura 47 - Derivati dell'Indometacina

e) Derivati aril-propionici

I derivati aril-propionici sono molecole simili ai derivati aril-acetici con la differenza della presenza di un metile sul carbonio in α al carbossile. Questo metile crea un carbonio asimmetrico e, di conseguenza due enantiomeri, di cui un eutomero e un distomero. L'eutomero in conformazione S permette un miglior orientamento della funzione carbossilica rispetto al derivato aril-acetico: ciò implica una distanza ottimale tra tale funzione e l'arginina 120 dell'enzima. Tuttavia, questi farmaci sono somministrati come racemo perché a livello epatico è presente un enzima racemasi che trasforma il distomero in eutomero (figura 48).

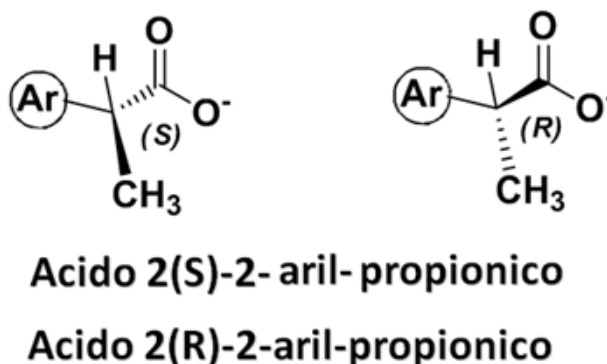
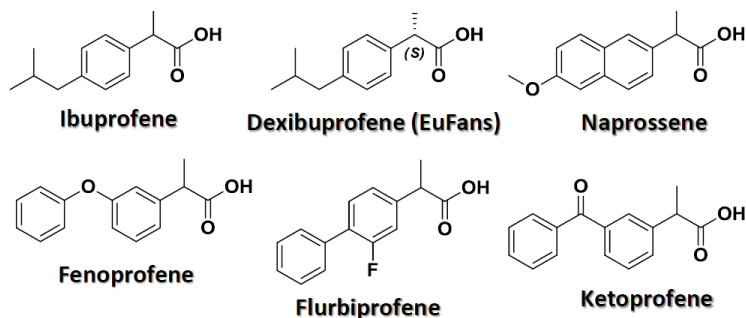


Figura 48 - Aril-propionici

A questa classe di farmaci, appartiene il **Naprossene** e un gruppo definito generalmente con il suffisso “profen”, cui attengono l'**Ibuprofene**, il **Dexibuprofene** (ossia l'enantiomero S dell'Ibuprofene), il **Fenoprofene**, il **Flurbiprofene** e il **Ketoprofene**. In queste molecole persiste la presenza del gruppo carbossilico (figura 49a).

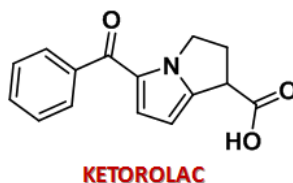


- La presenza del **metile sul C2** direziona favorevolmente il carbossile verso l'Arginina 120
- Somministrati anche come racemi grazie alla presenza di una racemasi che converte l'isomero R (inattivo) nell'isomero S (attivo).

Figura 49a - Derivati aril-propionici

In particolare, nel Flurbiprofene e congeneri l'attività aumenta poiché è inserita una seconda regione non coplanare, che mima l'insaturazione al carbonio 11 dell'acido arachidonico.

L'ottimale posizionamento del gruppo carbossilico può essere realizzato anche attraverso l'inserimento dello stesso in un sistema ciclico pentatomico, come nel caso del **Ketorolac** (figura 49b), in cui il posizionamento rigido, su di un carbonio chirale, del gruppo -COOH crea la condizione per un'ottimale interazione con la funzione protonata dell'arginina 120. Tale interazione massimizza l'inibizione enzimatica e ne amplifica l'attività antidolorifica tanto da essere paragonabile a quella della morfina stessa.



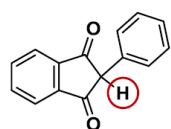
- Derivato eteroaril-propionico ciclizzato con potente attività analgesica, antipiretica ed antiflogistica
- **30 mg di Ketorolac** hanno una **potenza d'azione equivalente a 12 mg di morfina**
- Contrariamente alla morfina, **non determina depressione respiratoria ed assuefazione**
- Per contro, Ketorolac presenta una notevole gastrolesività: il suo **impiego è sconsigliabile per un periodo superiore ai cinque giorni**

Figura 49b - Ketorolac

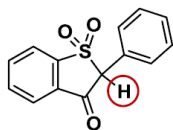
f) Oxicami

Gli oxicami (4-idrossi-1,2 benzotiazidincarbossammidi) sono una classe di acidi enolici sintetizzati a partire dal fenilbutazone (si veda il sottoparagrafo dedicato ai derivati pirazolonici e pirazolidindionici presente in questo capitolo). Queste molecole, rispetto alle altre classi di FANS, sono nate, per merito di approfonditi studi della Pfizer, al fine di individuare agenti antinfiammatori privi del gruppo carbossilico, inizialmente considerato il responsabile degli effetti collaterali gastrointestinali. Gli oxicami sono la risultante della fusione del fenilbutazone e di una sulfonammide (figure 50).

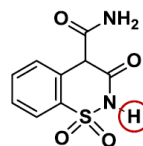
- Con lo scopo di produrre derivati non carbossilici furono sintetizzati composti a nucleo:



2-aril-1,3-indandione



2-aril-1,3-benzotiofen-3-(2H)-one-1,1-diossido



3-ossa-2H-1,2-benzotiazin-4-carbossammide-1,1-diossido

- I risultati ottenuti, insieme alle proprietà del già noto fenilbutazone, portarono allo sviluppo del Piroxicam (Feldene®):

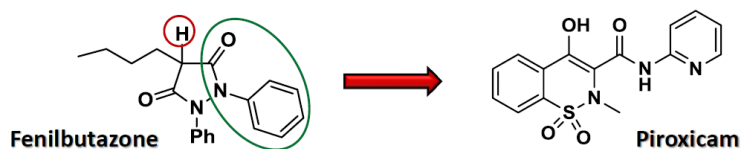


Figura 50 - Oxicami

Queste molecole, inoltre, rispetto ai derivati sopradescritti presentano, oltre alla scomparsa della funzione carbossilica, una condizione coplanare (figura 51).

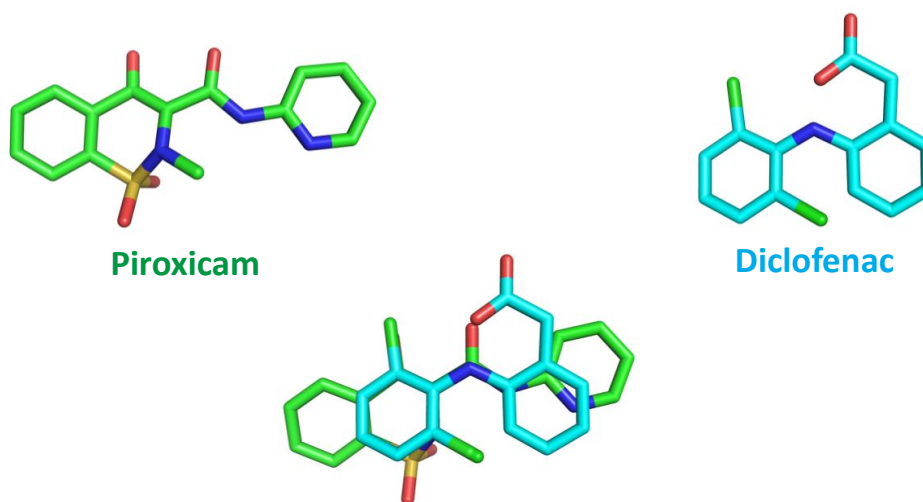


Figura 51 - Confronto in prospettiva tridimensionale tra oxicami e derivato arilacetico

Come si evince dalla figura 52, la chimica di questi derivati è determinata da una funzione carbossammidica di natura arilica o eteroarilica (si veda l'anello C in figura).

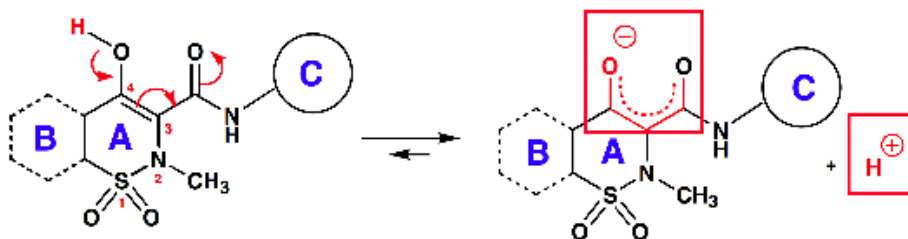


Figura 52 - Forma enolica e forma stabilizzata dell'enolato negli oxicami

Il primo di questi farmaci a entrare in commercio fu il Piroxicam, il quale possiede un anello eterociclico che rende la funzione carbossammidica più acida della corrispondente arilica per il contributo stabilizzante dell'azoto piridinico sull'anione enolato (favorito come tautomero B) (figura 53). Per effetto della delocalizzazione elettronica, ha origine una carica negativa parziale e, dunque, più debole rispetto a quella del carbossilato, responsabile dell'interazione con l'arginina 120. Questi composti hanno un pK_a compreso tra 4 e 6.

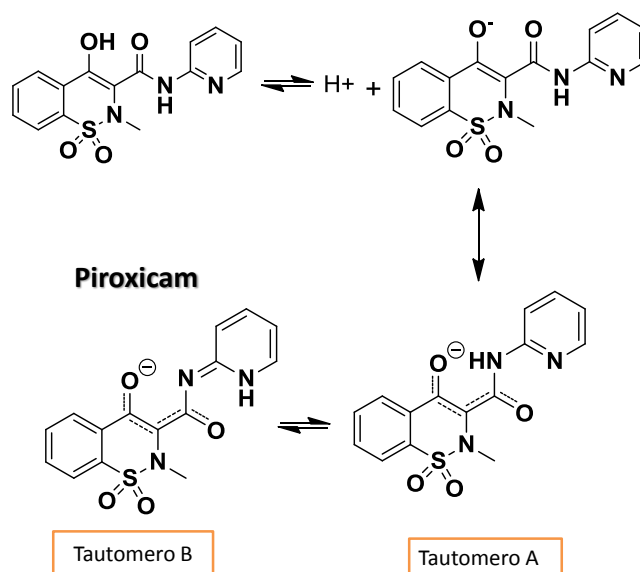


Figura 53 - Tautomeria del piroxicam

A questa classe di farmaci appartengono il **Piroxicam**, il **Tenoxicam**, il **Droxicam**, il **Lomoxicam** e il **Cinnoxycam** (figure 54 e 55). Il Cinnoxycam presenta una maggiore lipofilia e un maggiore legame con le proteine plasmatiche per effetto di un sostituito estereo.

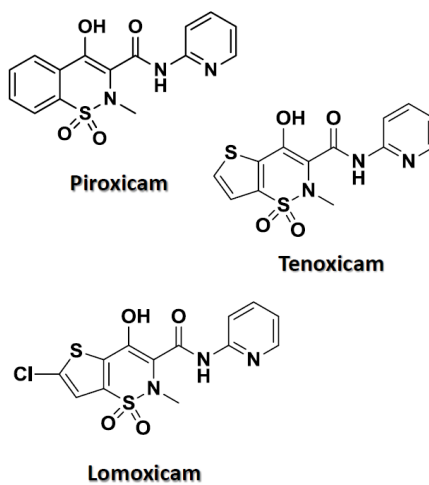
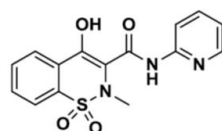


Figura 54 - Oxicami

**Usi clinici:**

- Trattamento di patologie infiammatorie c reumatoide, osteoartrite e spondilite anchilos
- Applicazione topica per il trattamento di do articolari

Effetti collaterali:

- Incidenza di eventi avversi gastrointestinali rispetto agli altri FANS non selettivi

Figura 55 - Oxicami: Piroxicam

g) Arilsolfonammidi

La **Nimesulide** è l'unico esponente delle arilsolfonammidi. Questa molecola non presenta il gruppo carbossilato ($-\text{COO}^-$), sebbene la funzione nitro ($-\text{NO}_2$), situata sull'anello aromatico, assolve all'interazione con l'arginina in posizione 120. È importante sottolineare che questo gruppo nitro ($-\text{NO}_2$), bioisostero, attira gli elettroni π dell'anello aromatico, per cui si forma una carica negativa parziale δ^- delocalizzata sugli atomi di ossigeno che mima la funzione carbossilica (figure 56 e 57). Tuttavia, tale carica parziale determina una maggiore libertà della molecola nel sito enzimatico e il suo posizionamento è reso migliore dalla possibilità del gruppo metilsolfoammidico di formare ulteriori legami a idrogeno con arginina 513 e istidina 90. Il farmacoforo della Nimesulide è costituito dalle distanze tra il gruppo nitro, l'anello aromatico fisso e l'anello mobile che ha possibilità rotazionale e capacità di generare isomeri conformazionali. In questa molecola si evidenzia una significativa selettività verso le COX-2, avvalorata dalle informazioni relative ai dati cristallografici. Tale sviluppo molecolare, localizzato al di là del ponte etereo che funge da “braccio”, entra nel sito attivo della COX-2, dove è presente una tasca accessoria, per la presenza dell'amminoacido in posizione 523 (valina). Ne consegue che tale porzione mobile, in presenza di una interazione meno forte (gruppo nitro), ha maggiori possibilità di allocarsi nella tasca enzimatica, perdendo linearità e assumendo una struttura a “forma di Y”.

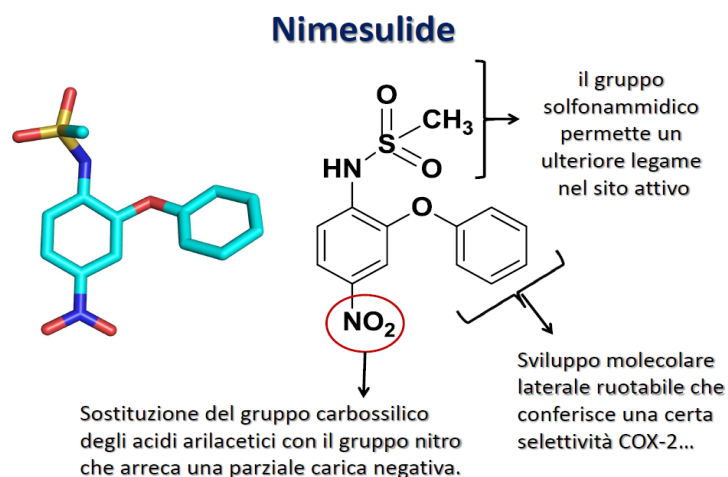
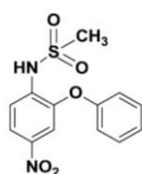


Figura 56 - Arilsolfonammidi



- Il 18 marzo 2002 la Agenzia nazionale finlandese sui farmaci dispose il ritiro dal mercato della nimesulide a seguito di 109 segnalazioni avverse al farmaco, 66 delle quali concernenti reazioni epatiche molto gravi
- Nel settembre 2007 l'EMA riconfermò il positivo rapporto beneficio/rischio della nimesulide, ma pose alcune condizioni riguardo l'uso e il confezionamento di nimesulide, fissando il **limite massimo a 15 giorni di trattamento**
- La dispensazione del farmaco in Italia è soggetta a notevoli restrizioni ed il suo utilizzo limitato esclusivamente alle condizioni acute

Figura 57 - Nimesulide: tossicità epatica

La selettività della Nimesulide verso la COX-2 non riguarda esclusivamente i gruppi funzionali, ma è relativa alla forma della molecola. Pertanto, le molecole che avranno una forma

adattabile alle COX-2 saranno termodinamicamente favorite rispetto a quelle che dovranno adattarsi o che non riescono ad adattarsi e si limitano ad agire sulle COX-1.

h) Coxib

I coxib sono farmaci selettivi per la COX-2. Come per la Nimesulide, la selettività è data dallo spazio accessorio, aperto nel sito enzimatico dalla valina 523. È importante ricordare che nella COX-1, l'amminoacido in posizione 523 è una isoleucina, la quale ha una catena laterale più sviluppata rispetto a quella dell'amminoacido valina. Pertanto, la catena dell'isoleucina sporge maggiormente nel sito, impedendo l'adattamento di una molecola con uno sviluppo molecolare laterale.

Sulla base di tali differenze, la selettività dei coxib si ottiene realizzando una rigidità strutturale che segue uno sviluppo molecolare che ricorda una forma a Y (figura 58).

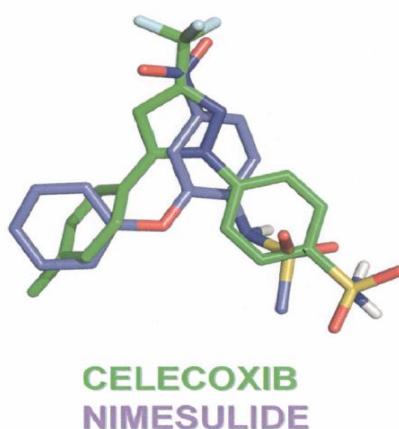


Figura 58 - Confronto strutturale tra Nimesulide e coxib

A questa classe di farmaci appartengono il **Celecoxib**, il **Rofecoxib**, l'**Etorocoxib** e il **Valdecocoxib** (figure 59 e 60). Queste molecole sono tutte selettive per la COX-2 per ragioni steriche.

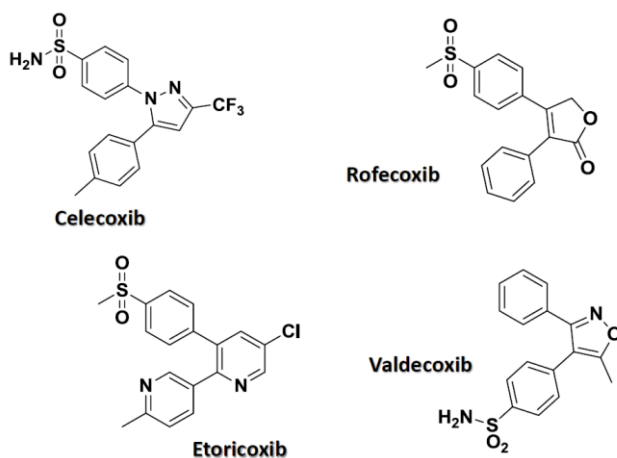


Figura 59 - I coxib

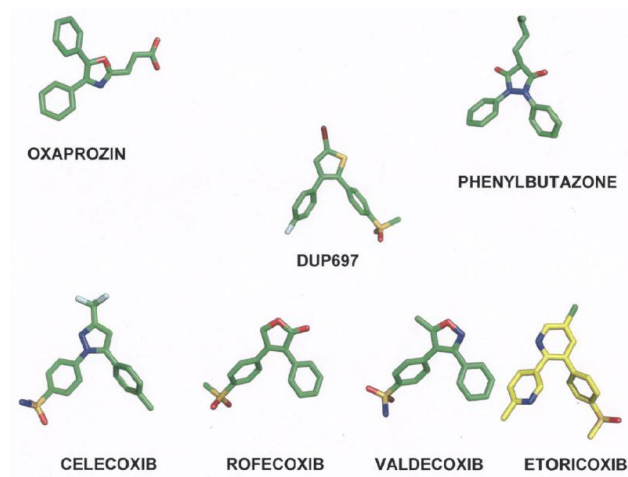


Figura 60 - I coxib

La struttura dei coxib, infatti, rispetto alle molecole delle altre classi di FANS, manca di una carica negativa netta, sostituita da una funzione anellare di un lattone α - β insaturo (per esempio, il Rofecoxib) o da una nube di elettroni π di un sistema aromatico (per esempio, il Celecoxib e il Valdecoxib). Ciò consente sia la stabilità di legame al sito enzimatico, sia la possibilità di adattarsi, seguendo lo spazio esplorabile della COX-2.

Come si osserva in figura 61, il coxib interagisce nel sito enzimatico della COX-2:

- con l'arginina 120 tramite la carica parziale negativa di un sistema aromatico, α - β insaturo o eterociclico (la presenza di un gruppo $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ influenza l'intensità della carica negativa).
- Con il gruppo solfonamidico ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) o metansolfonico ($-\text{SO}_2\text{CH}_3$) tramite un legame con l'arginina 513 e l'istidina 90 mentre la porzione aromatica restante si inserisce nel canale sviluppando interazioni idrofobiche (si veda, per esempio, SC-558 in figura 62).

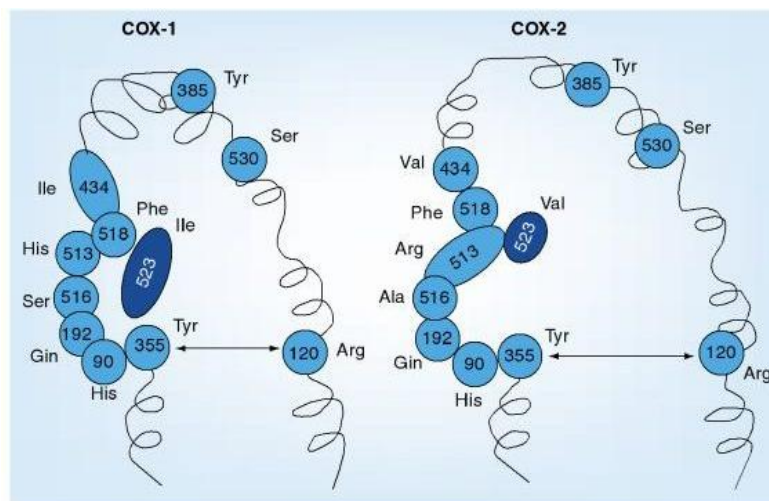


Figura 61 - Selettività COX-1/COX-2

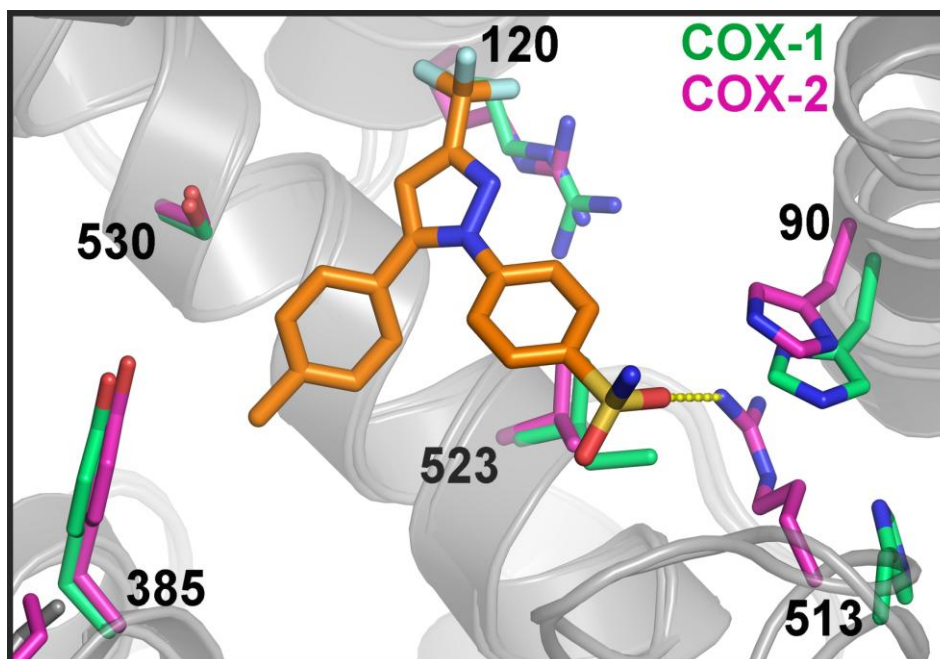


Figura 62 - Esempio di inibitore selettivo COX-2 (SC-558)

I coxib, seppur selettivi, hanno una serie di effetti collaterali che si manifestano in quei tessuti che hanno un metabolismo basale dipendente dalle COX-2, le quali hanno, quindi, anche un ruolo fisiologico (figure 63 e 64).

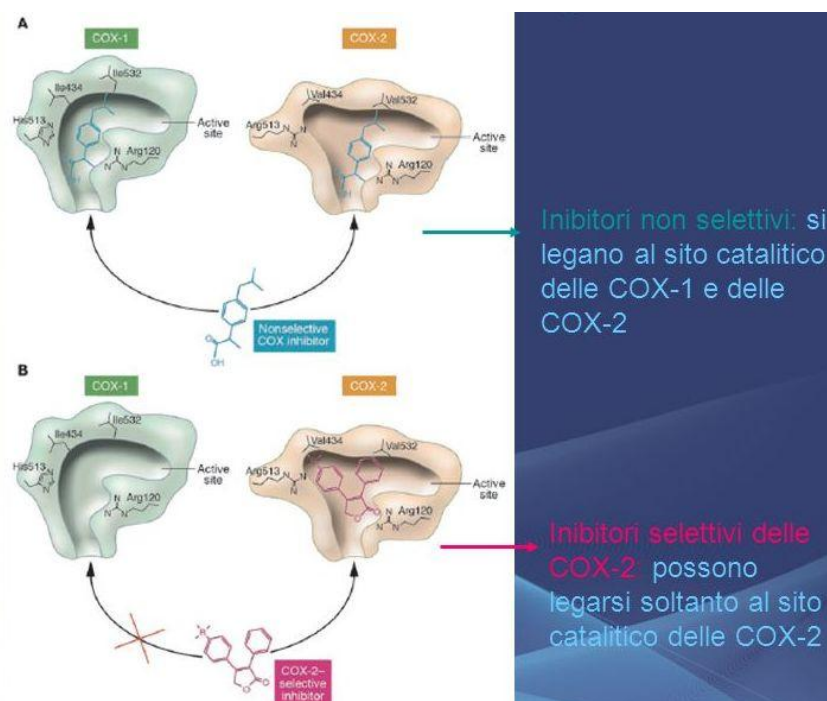


Figura 63 - Inibitori non selettivi e inibitori coxib selettivi

Nella COX-2 la sostituzione di una *Isoleucina* (Ile523) presente nella COX-1 con una *Valina* (Val523) rende accessibile una tasca di legame accessoria assente nella COX-1.



Gli inibitori COX-2 selettivi hanno caratteristiche strutturali tali da potersi legare stabilmente nella tasca accessoria della COX-2. Non sono invece in grado di interagire efficacemente con la COX-1.



Sono ridotti drasticamente tutti gli effetti collaterali gastrointestinali (dispepsie, ulcere, etc) prodotti dai FANS tradizionali.

Figura 64 - Selettività COX-1/COX-2

i) Derivati pirazolonici e pirazolidindionici

Prima della scoperta dei derivati aril-acetici e aril-propionici, lo studio dei derivati chinolinici condusse alla sintesi di sostanze dalle spiccate proprietà antipiretiche, caratterizzate da un nucleo 5-pirazolone e 3,5-pirazolidindione. Questi derivati, chiamati pirazolonici e pirazolidindionici, analogamente ai coxib, presentano una struttura a Y, motivo per il quale sono selettivi verso la COX-2. Appartengono alla classe di farmaci dei pirazolonici la **Noramidopirina**, il **Fenazone**, l'**Amminofenazione**, il **4-n-propilfenazone** e il **Propifenazone** (figura 65), molecole che non sono più utilizzate in terapia in quanto hanno numerosi effetti collaterali, tra cui spicca l'epatotossicità. A questo proposito, è interessante ricordare che in passato, i pirazolonici erano spesso somministrati in associazione ai barbiturici (corpo di Pfeiffer) per ottenerne una maggiore potenza di azione (figura 66). Inoltre, farmaci attualmente in commercio come la Novalgina, erano stati proposti utilizzando quale principio attivo la **noramidopirina sulfonato sodico** poi sostituita dal metamizolo. Allo stesso modo, farmaci conosciuti un tempo come Cibalgina e Optalidon (**Propifenazone**), oggi sopravvivono utilizzando associazioni di principi attivi differenti, quali l'acido acetilsalicilico, il Paracetamolo e la caffeina (Neo Cibalgina).

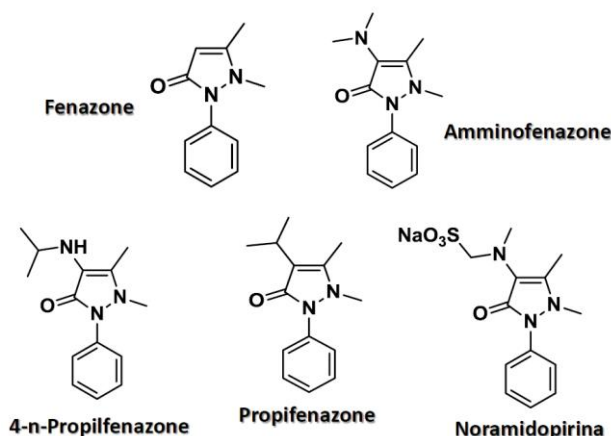


Figura 65 - Derivati pirazolonici

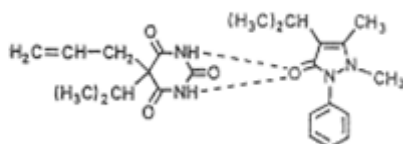


Figura 66 - Corpo di Pfeiffer: associazione barbiturico-propifenazone

Tra i derivati pirazolidindionici si segnalano il **Fenilbutazone** e l'**Ossifenilbutazone** che hanno una carica negativa dovuta alla dissociazione dell'idrogeno malonico situato tra i due carbonili (figura 67).

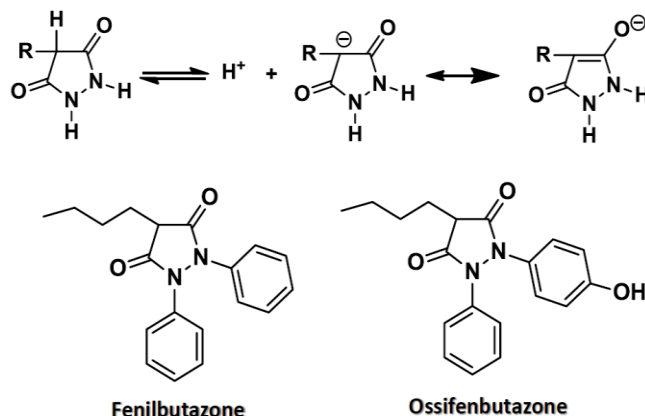


Figura 67 - Derivati pirazolidindionici

Le relazioni struttura-attività (SAR) di questi derivati sono riportate in figura 68.



Figura 68 - Relazioni struttura-attività

12.6 ALTRI FARMACI CHE AGISCONO SULLE CICLOSSIGENASI: IL PARACETAMOLO

Come visto finora i FANS hanno sostanzialmente effetti terapeutici di tipo antinfiammatorio, analgesico e antipiretico. Tuttavia, è interessante il caso del **Paracetamolo** o Acetaminofene, il quale, pur possedendo attività analgesica e antipiretica, non presenta quella antinfiammatoria. Il modello della COX-1 e della COX-2 infatti non è in grado di spiegare appieno il motivo per cui il Paracetamolo non sia in grado di contrastare la risposta febbrile e infiammatoria. Un gruppo di ricercatori guidato da Dan Simmons ha ipotizzato l'esistenza di una nuova isoforma di

ciclossigenasi coinvolta nei processi fisiologici e nella termoregolazione a livello ipotalamico. Per questo motivo, il Paracetamolo non può essere considerato un FANS poiché il suo meccanismo d'azione, ancora completamente da chiarire, sembra coinvolgere una variante ciclossigenasica chiamata COX-3, localizzata in gran parte nel Sistema Nervoso Centrale (SNC). Inizialmente, gli antipiretici di elezione erano l'acetanilide e la fenacetina, derivati dell'anilina, i quali, però, avevano significative conseguenze tossiche sul paziente. Molti anni dopo si scoprì che i benefici effetti prodotti dall'assunzione di acetanilide o di fenacetina erano determinati dal fatto che l'organismo trasformava entrambe in Paracetamolo, il quale di fatto era l'unico responsabile dell'analgesia e del calo della temperatura. Inoltre, il Paracetamolo, a differenza dei FANS, non presenta effetti collaterali gastrointestinali, non è nefrotossico, non ha attività antiaggregante e, diversamente dall'Aspirina, non è correlato alla sindrome di Reye nei bambini. Tuttavia, un suo abuso provoca epatotossicità che può tradursi anche in necrosi epatica. Tale epatotossicità è indotta dal metabolita N-acetiliminocchinone, originato nel fegato a opera dei sistemi citocromiali, che costituisce complessi con il glutathione, il quale, a livello epatico, ha una potente azione antiossidante (figura 69). Quando la produzione di N-acetiliminocchinone esaurisce il glutathione, viene meno l'azione antiossidante e si assiste a una perdita di funzionalità degli enzimi epatici con conseguente lisi dell'epatocita. In caso di intossicazione da Paracetamolo, è opportuno somministrare Acetilcisteina per scindere i legami disolfuro delle proteine che sono così attaccabili dalle proteasi.

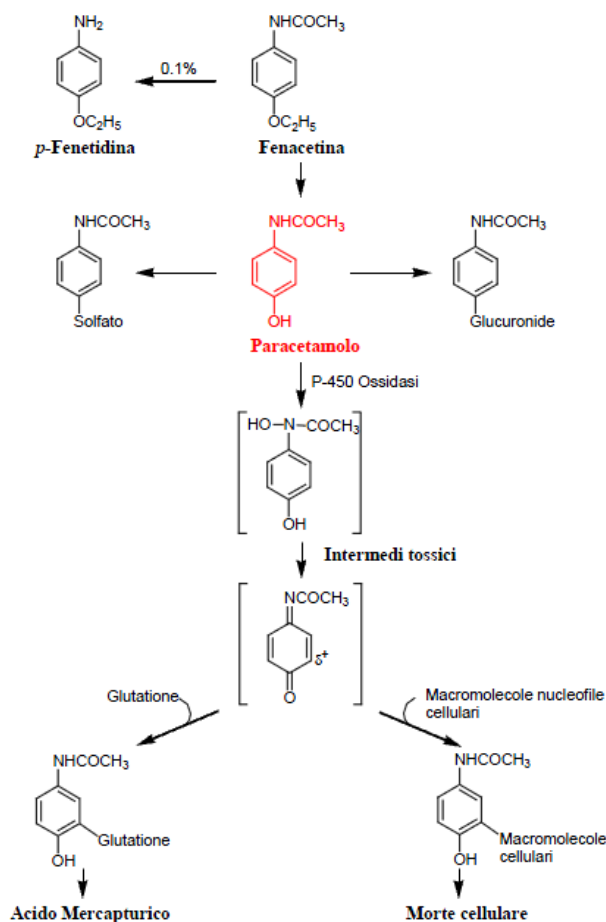


Figura 69 - Effetti tossici derivanti dai metaboliti del Paracetamolo

Il Paracetamolo, grazie anche ai ridotti effetti collaterali, è un farmaco spesso adoperato per contrastare i dolori che vanno da lieve a moderato, come per esempio quelli indotti dal ciclo mestruale o le cefalee (a questo proposito si veda anche il capitolo di questo libro dedicato agli antiemcranici).

12.7 SELETTIVITÀ DEI FANS

La valutazione della selettività dei FANS attualmente in uso verso le COX può essere solo indicativa. I valori riportati nella figura 70 sono basati sulla misurazione dell' IC_{50} (μM).

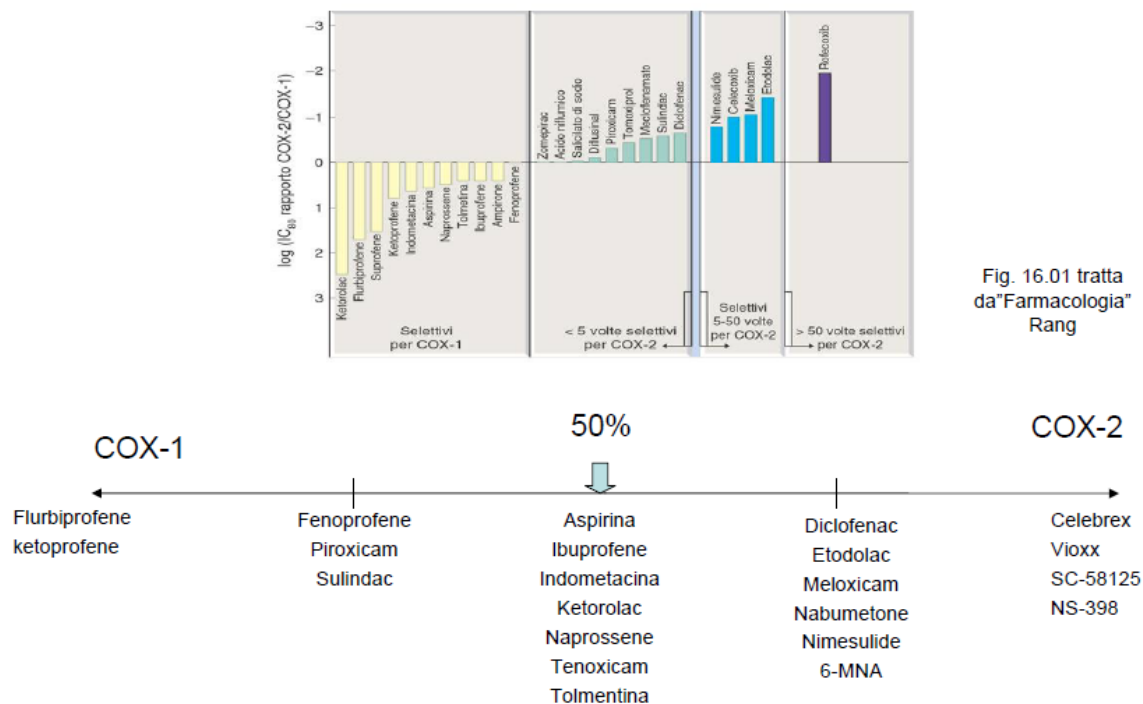


Figura 70 - Selettività dei FANS

Come si può osservare nella figura 70, molecole come il Flurbiprofene e Ketoprofene dal profilo strutturale lineare, risultano essere molto selettive per le ciclossigenasi 1.

Nel caso (figura 71), per esempio, di Flurbiprofene (a) sono necessari valori pari a $0.29 \mu M$ per l'inibizione delle ciclossigenasi 1, rispetto ai $2.56 \mu M$ per l'inibizione delle ciclossigenasi 2. Allo stesso modo, molecole come il Piroxicam e il Sulindac, hanno attività maggiore verso le COX-1. Passando da una struttura lineare a una a "forma di Y" conformazionalmente adattabile al sito delle ciclossigenasi 2, si può notare che aumenta la selettività verso queste isoforme. Nell'Indometacina (b), infatti, sono necessarie valori pari a $0.08 \mu M$ per l'inibizione delle ciclossigenasi 1 rispetto ai $0.96 \mu M$ per l'inibizione delle ciclossigenasi 2, la selettività per le ciclossigenasi 2 aumenta nel passaggio dalla funzione carbossilica ($-COOH$) al derivato ammidico ($-CONH_2$) dell'indometacinammide. Nel coxib SC-588 (c), valori di IC_{50} pari a $0.0093 \mu M$ sono indicativi di un'elevata selettività verso le ciclossigenasi 2, raggiunta attraverso la realizzazione di un motivo strutturale rigido.

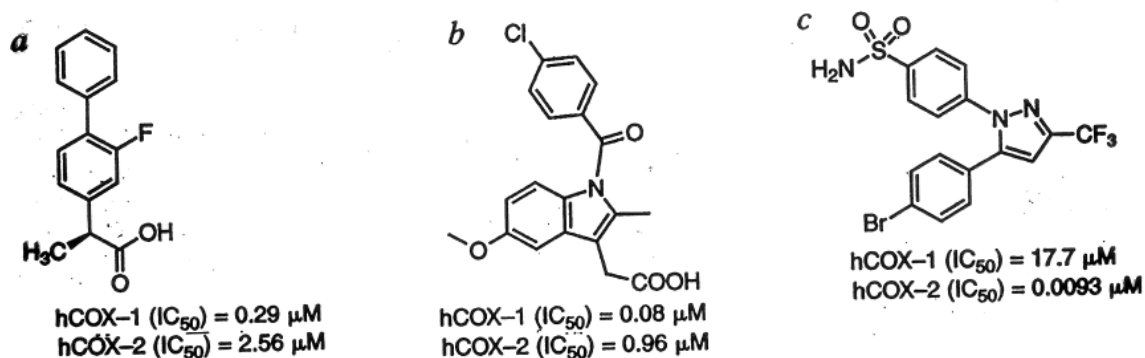


Figura 71 - IC_{50} del Flurbiprofene (a), dell'Indometacina (b) e del SC-588 (c)

Tuttavia, nonostante i lievi effetti collaterali gastrointestinali dei coxib rispetto ai FANS non selettivi, recenti studi hanno dimostrato che non vi sono sostanziali vantaggi derivanti da una loro somministrazione poiché ai coxib, se utilizzati per terapie croniche al di sopra dei sei mesi, è associato un aumento del rischio di effetti cardiovascolari indesiderati. Per tal ragione, i coxib restano ancora farmaci di seconda scelta rispetto ai tradizionali e più economici FANS, di cui si conoscono in modo più approfondito gli effetti avversi.

Dal punto di vista della formazione del complesso ligando-enzima, e quindi della potenza della terapia, l'inibitore sarà tanto più stabile quanto minore sarà il ΔH di legame. Ciò significa che maggiore sarà la quantità di energia liberata dalla formazione del complesso ligando-enzima e maggiore sarà la sua stabilità. Come si evince dalla figura 72, valori energetici pari a $-40.87 \text{ kcal mol}^{-1}$ testimoniano l'elevata potenza di alcune classi di inibitori rispetto ad altre (si veda per esempio i derivati aril-propionici rispetto ai derivati arilsolfonamidici come la Nimesulide).

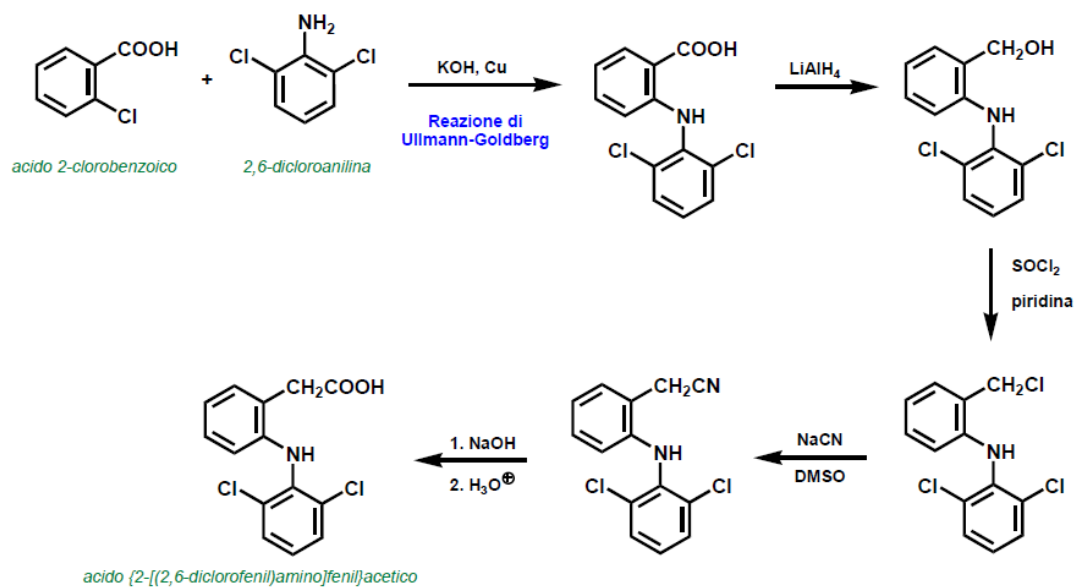
Ligand	BioDock energy (kcal mol^{-1})
flurbiprofen	-40.87
indomethacin	-42.89
piroxicam	-30.43
meclofenamic acid	-28.16
nimesulide	-23.52
SC-57666	-23.36

Figura 72

- Il **paracetamolo** è il farmaco d'elezione per il trattamento della **febbre** (antipiretico), poiché non presenta effetti collaterali gastrointestinali e, diversamente dall'aspirina, non è correlato alla sindrome di Reye nei bambini; controindicato in caso di patologie epatiche
- L'**acido acetilsalicilico** a bassi dosaggi (75-100 mg/die) è il FANS d'elezione per l'effetto **anticoagulante piastrinico**; controindicato ai bambini al di sotto dei 12 anni
- I FANS più frequentemente prescritti che presentano il più **alto rischio di gastrolesività** sono: **ketorolac**, **meloxicam**, **piroxicam**, **indometacina**, **ketoprofene**, **naprossene**; **rischi minori** per **diclofenac** e **naproxene**, e ancor più bassi per l'**ibuprofene**
- Farmaci di prima scelta per un'**algesia a breve termine** sono l'**aspirina**, il **paracetamolo** e l'**ibuprofene**
- Farmaci ad **azione più potente e di maggiore durata** - perciò utili nel dolore cronico - sono il **diflunisal**, il **naprossene** ed il **piroxicam**
- Acido Acetilsalicilico escluso, per diversi FANS (es. diclofenac ed ibuprofene, ma soprattutto COX-2 selettivi) è stato segnalato un **aumento del rischio cardiovascolare** associato al trattamento prolungato
- Tale rischio sembra essere inferiore per il naprossene

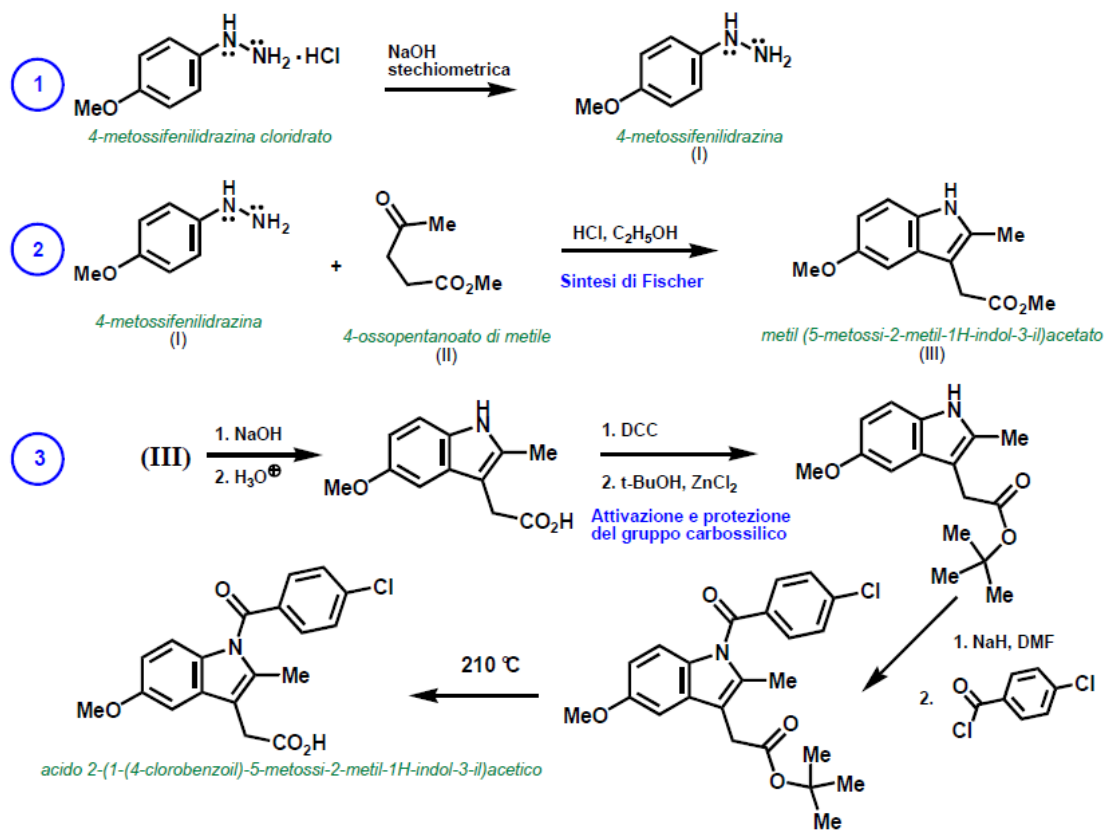
Figura 73 - FANS: linee guida

DICLOFENAC



ANNOTAZIONI

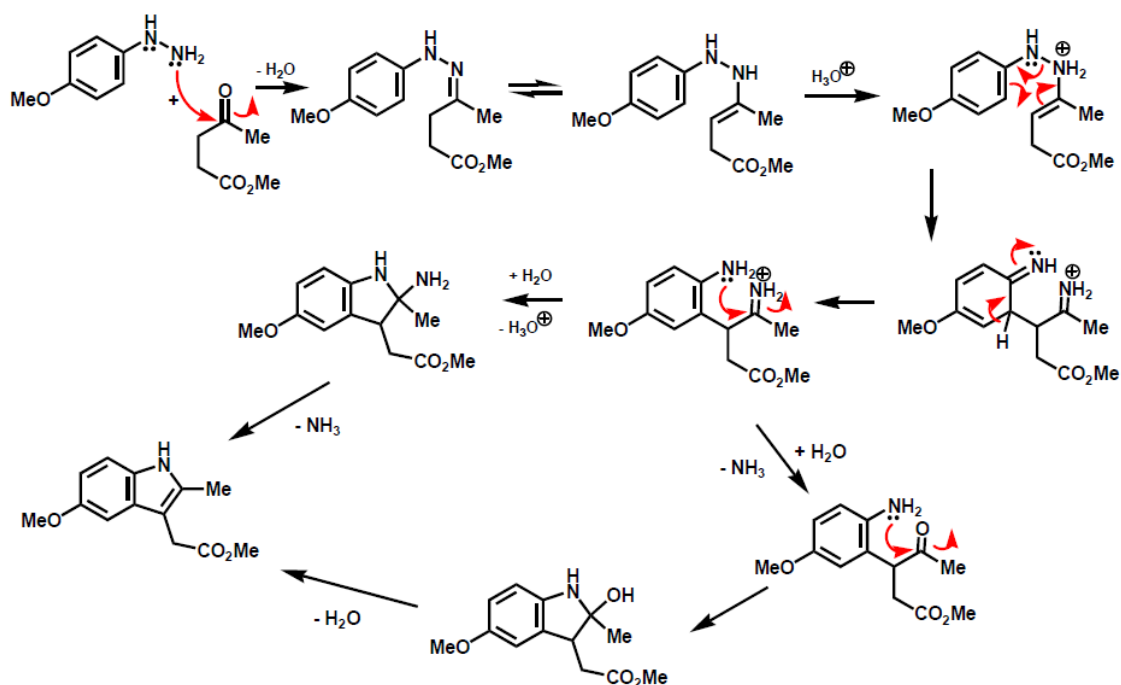
INDOMETACINA



ANNOTAZIONI

INDOMETACINA

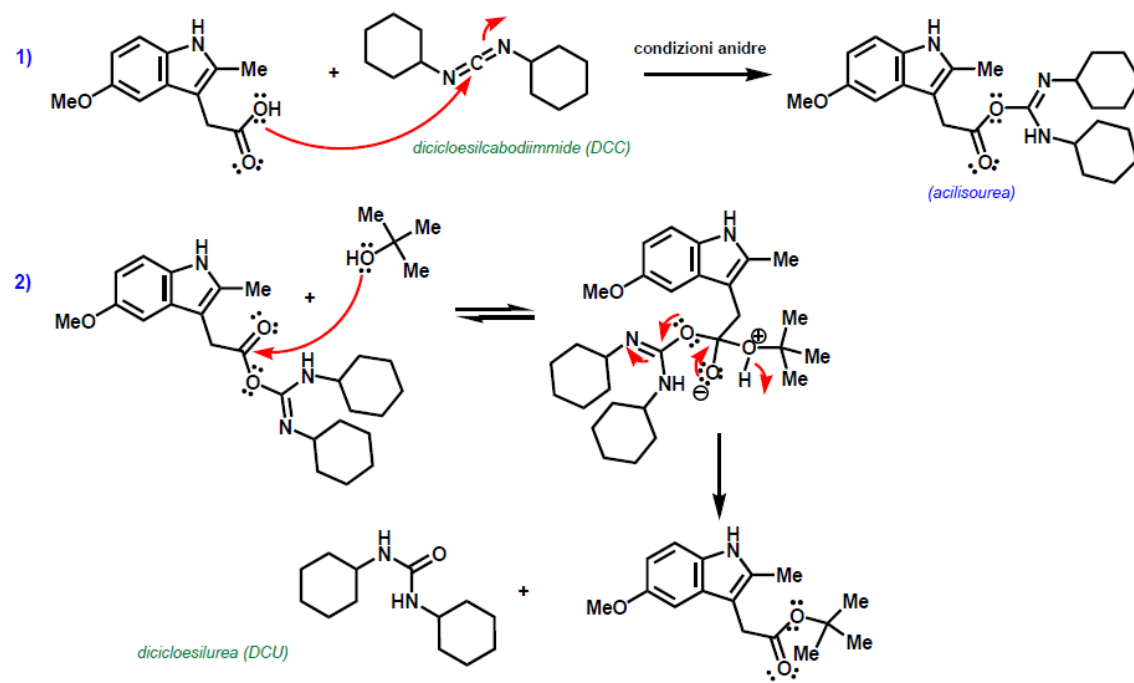
Sintesi indolica di Fischer. Meccanismo proposto da Robinson (modificato):



ANNOTAZIONI

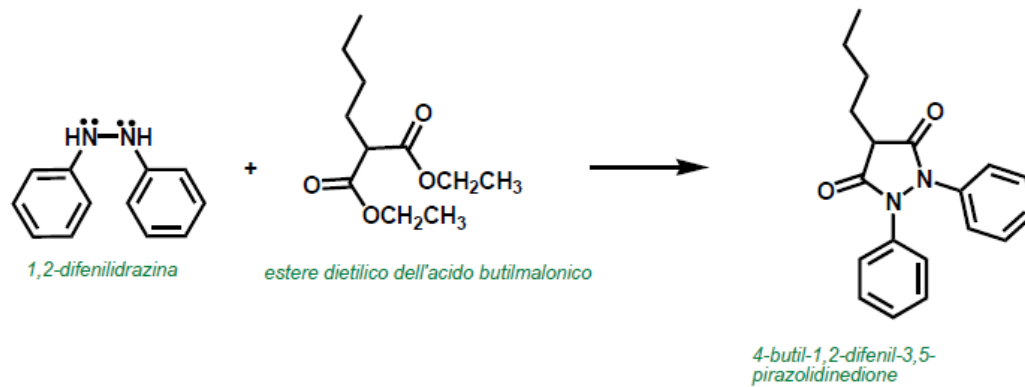
INDOMETACINA

Attivazione e protezione del gruppo carbossilico:

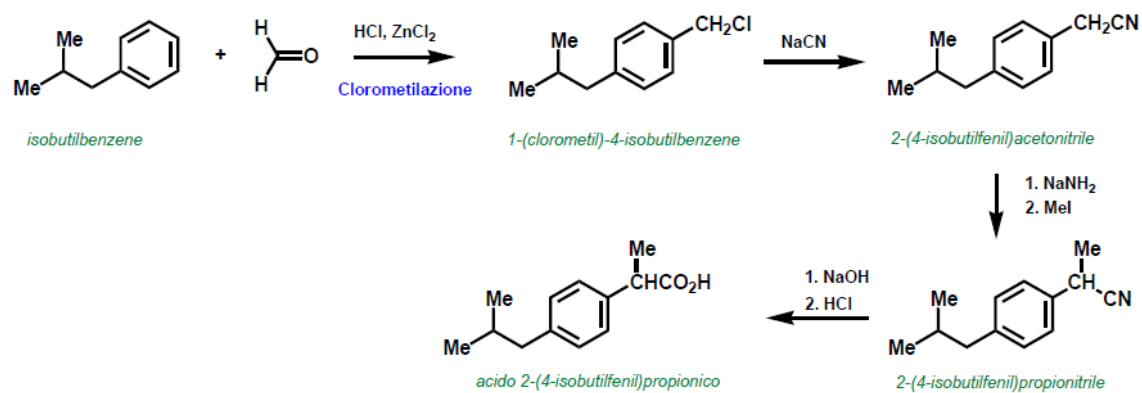


ANNOTAZIONI

FENILBUTAZONE

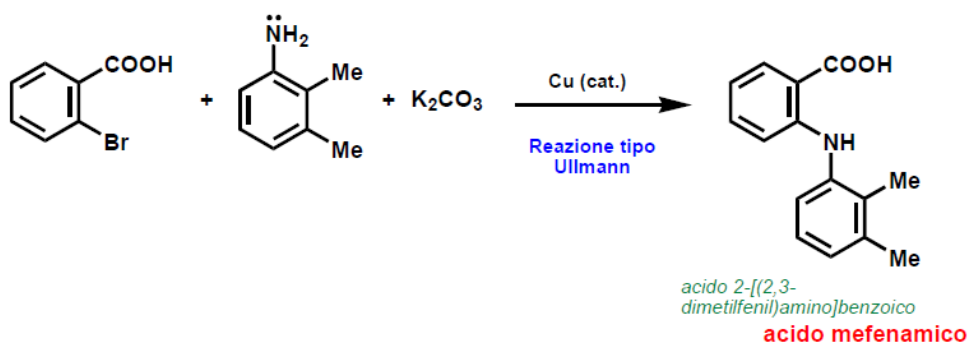
**ANNOTAZIONI**

IBUPROFENE

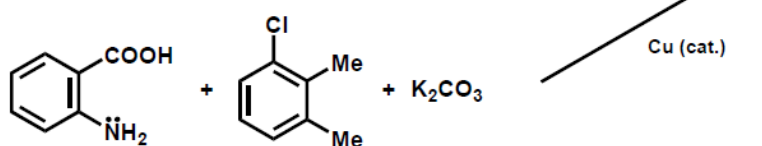


ANNOTAZIONI

ACIDO MEFENAMICO



OPPURE:



ANNOTAZIONI

Capitolo Tredicesimo

FAS

PUNTI CHIAVE

- ✓ I Farmaci Antinfiammatori Steroidei (FAS) sono così chiamati poiché caratterizzati da un nucleo steroideo ciclopentanperidrofenantrenico.
- ✓ I FAS mimano gli effetti degli ormoni steroidei prolungandone l'azione attraverso l'interazione con i recettori dei glucocorticoidi, mimando la struttura del ligando endogeno. Tuttavia, queste molecole sono in grado di separare l'attività glucocorticoide da quella mineralcorticoide avendo una spiccata selettività d'azione.
- ✓ La funzione dei glucocorticoidi è stimolare la sintesi di proteine antinfiammatorie, quali la lipocortina e l'I κ B α , e inibire la sintesi di proteine o dei fattori proinfiammatori, quali le citochine, le molecole di adesione, gli enzimi e i fattori di crescita.
- ✓ Le classi di farmaci che costituiscono i FAS si dividono in glucocorticoidi sistemici, glucocorticoidi topici e glucocorticoidi inalatori.

13.1 INTRODUZIONE

I Farmaci Antinfiammatori Steroidei (FAS) sono così chiamati poiché caratterizzati da un nucleo steroideo ciclopentanperidrofenantrenico. I FAS, infatti, hanno delle analogie strutturali con gli ormoni steroidei prodotti dalla corticale del surrene. Questi ormoni possono essere suddivisi in tre categorie (figure 1 e 2):

1. i glucocorticoidi;
2. i mineralcorticoidi;
3. gli androgeni.

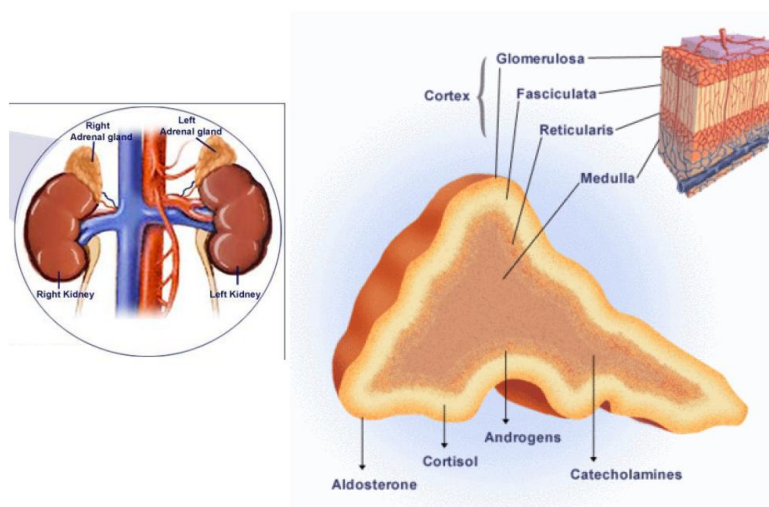


Figura 1 - Ormoni steroidei

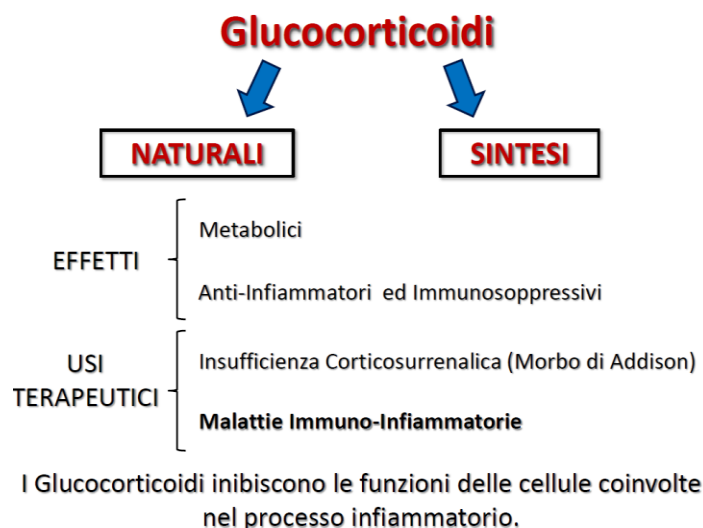


Figura 2 - Glucocorticoidi

I FAS mimano, dunque, gli effetti degli ormoni steroidei, prolungandone l'azione attraverso l'interazione con i recettori dei glucocorticoidi, mimando la struttura del ligando endogeno. Queste molecole da un punto di vista farmacodinamico sono in grado di separare l'attività glucocorticoide da quella mineralcorticoide.

Da un punto di vista terapeutico, gli effetti antinfiammatori dei FAS possono essere utilizzati sia nei casi d'insufficienza corticosurrenalica, vale a dire quando si verifica una mancata biosintesi dei glucocorticoidi, sia in aggiunta ai glucocorticoidi biosintetizzati nel momento in cui c'è un'inflammatione.

I recettori dei glucocorticoidi non sono recettori di membrana – e quindi esposti a tutto ciò che accidentalmente può essere presente nell'ambiente extracellulare – ma si trovano nel citosol. Quando il glucocorticoide si lega al proprio recettore, quest'ultimo dimerizza; successivamente, questo dimero, trasferito nel nucleo, attiva specifici fattori di trascrizione che producono un mRNA, che poi è tradotto in una specifica proteina a livello ribosomiale (figura 3). Da un punto di vista metabolico, questa proteina può mediare una serie di effetti metabolici, come riportato nella figura 4.

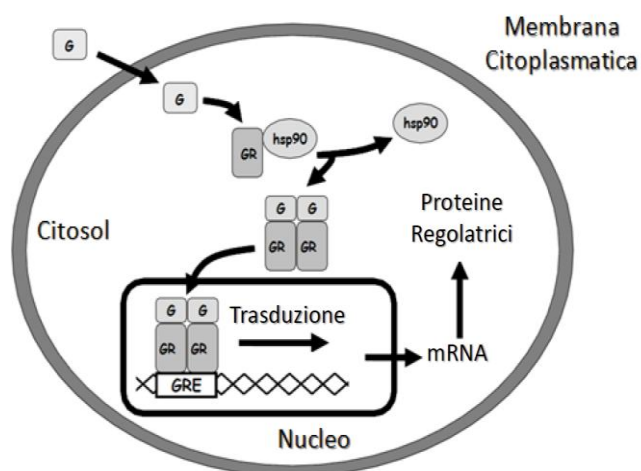


Figura 3 - Glucocorticoidi: meccanismo d'azione

Metabolismo Glucidico e Proteico

- Aumento della gluconeogenesi
- Inibizione utilizzazione periferica di glucosio
- Aumento catabolismo proteico

Metabolismo Lipidico

- Ridistribuzione del grasso corporeo

Metabolismo Idrosalino

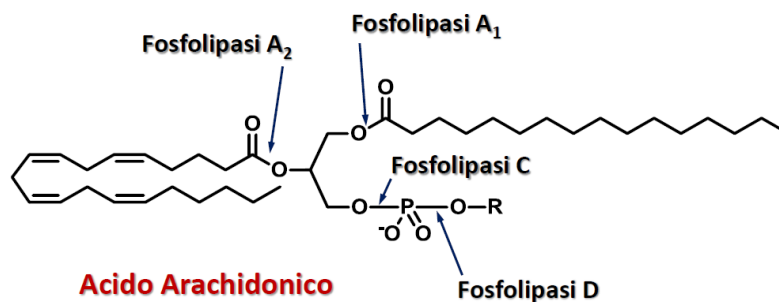
- Il cortisolo provoca ritenzione di sodio ed escrezione di potassio e idrogeno

Metabolismo del Calcio

- Inibizione dell'assorbimento intestinale di calcio

*Figura 4 - Glucocorticoidi: effetti metabolici***13.2 MECCANISMO DEL PROCESSO INFIAMMATORIO**

Il processo infiammatorio è determinato da una maggiore produzione di **prostaglandine (PG)** derivante da una maggiore concentrazione di **acido arachidonico** nel citosol. L'acido arachidonico è il risultato dell'attivazione della **fosfolipasi A₂ (PLA₂)**, un enzima che idrolizza l'acido grasso della glicerina in posizione 2 dai fosfolipidi di membrana (figura 5). Liberato nel citosol, l'acido arachidonico diventa un substrato dell'**enzima ciclossigenasi (COX)**, che induce la produzione delle PG, oppure diventa un substrato dell'enzima lipossigenasi, che induce alla produzione dei leucotrieni (figura 6).



R = inositolo, colina, etanolamina, serina

Figura 5 - Siti d'azione fosfolipasi

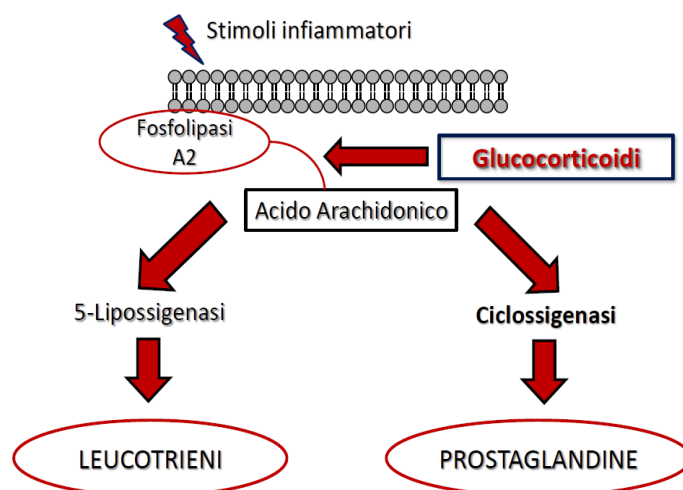


Figura 6 - Cascata dell'acido arachidonico

La produzione di acido arachidonico nel citosol è ridotta da una proteina, la lipocortina, che regola negativamente l'attività della fosfolipasi A_2 . In queste circostanze, la funzione dei glucocorticoidi è quella di stimolare la sintesi di proteine antinfiammatorie, quali la lipocortina e l' $I\kappa B\alpha$, e di inibire la sintesi di proteine o dei fattori proinfiammatori, quali le citochine, le molecole di adesione, gli enzimi e i fattori di crescita (figure 7, 8 e 9).

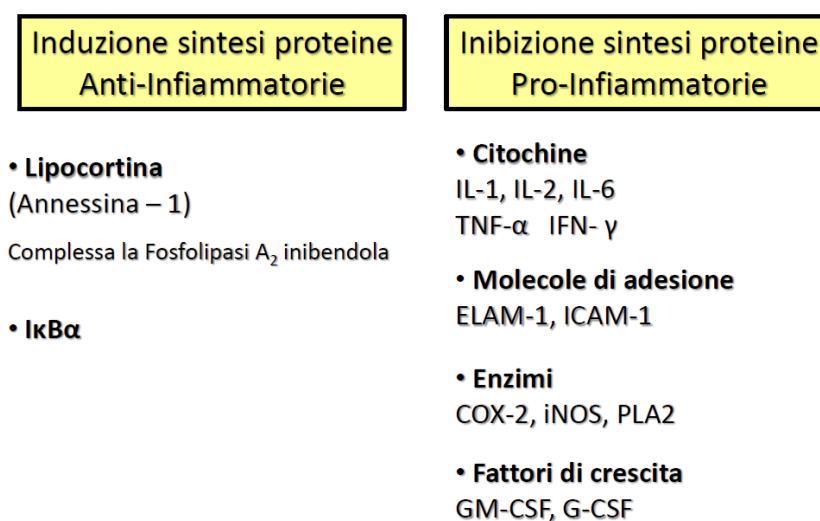


Figura 7 - Glucocorticoidi: meccanismo anti-infiammatorio e immunosoppressivo

Inibizione dell'attivazione dei fattori di trascrizione di proteine ad attività pro-infiammatoria

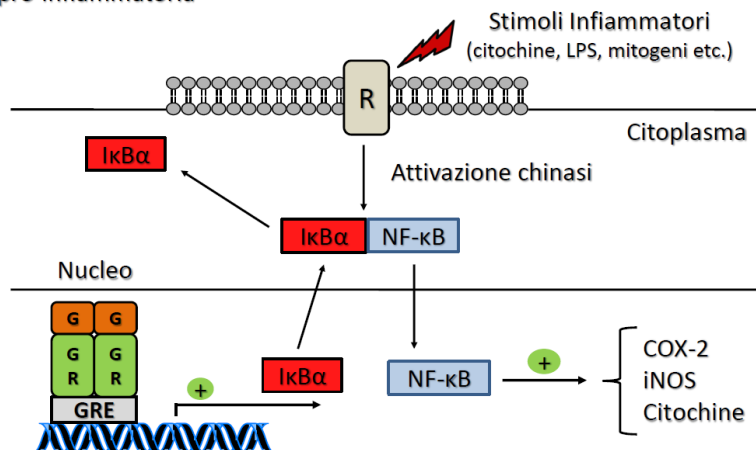


Figura 8 - Glucocorticoidi: meccanismo d'azione

Inibizione diretta della trascrizione di proteine ad attività infiammatoria

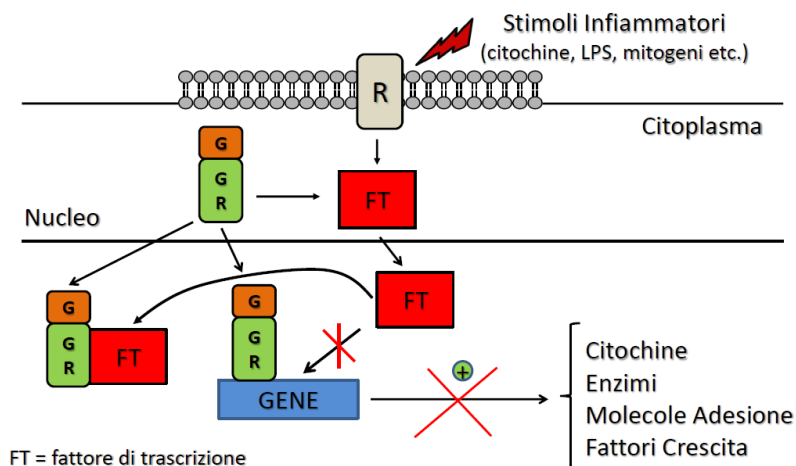


Figura 9 - Glucocorticoidi: meccanismo d'azione

13.3 GENERALITÀ CHIMICHE DEI GLUCOCORTICOIDI

I glucocorticoidi, come detto, sono contraddistinti dalla presenza del nucleo ciclopentanperidrofenantrenico. Queste sostanze derivavano da uno steroide, il **Colesterolo** (conosciuto anche come 3-idrossicolestano), che è biosintetizzato nell'organismo umano dall'addizione di quindici molecole di acetato, che portano alla formazione di un composto a trenta atomi di carbonio, lo **Squalene**. Lo Squalene, durante il processo di sintesi, perde tre metili dando luogo al colestano. Il Colestano ha configurazione 5 α (figure 10 e 11).

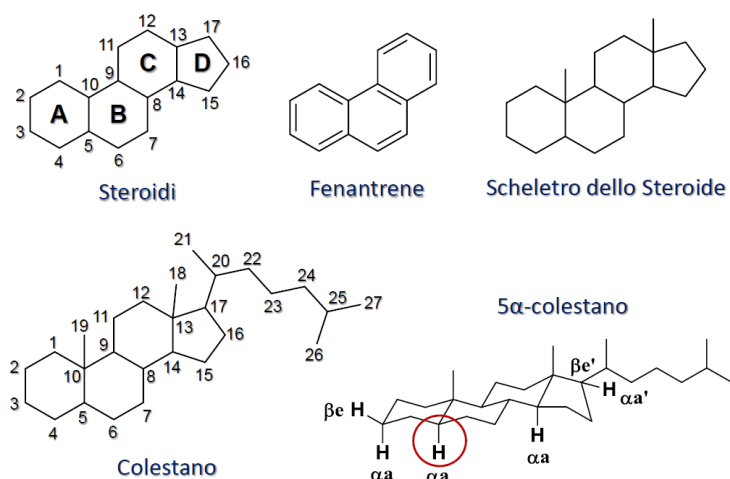


Figura 10 - Steroidi

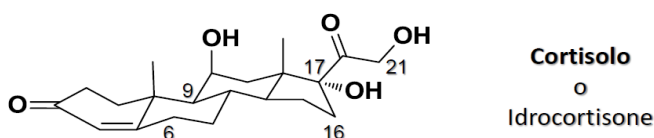
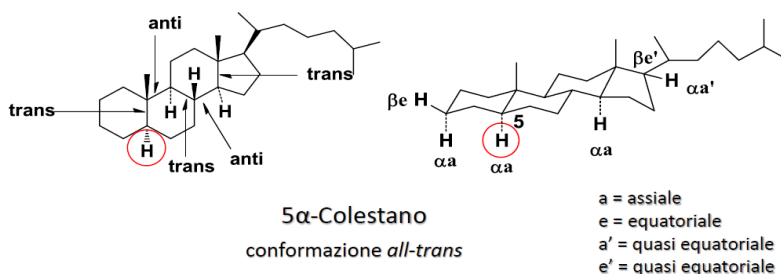


Figura 11 - Steroidi

Il colesterolo può essere soggetto a una serie di reazioni enzimatiche da cui si ottiene, dal distacco di parte della catena idrocarburica, il **Pregnenolone**. Il Pregnenolone, a seconda del corredo enzimatico che è espresso nella cellula in cui si trova, può dar luogo alla formazione di **Cortisolo** o di **Aldosterone** (figure 12 e 13).

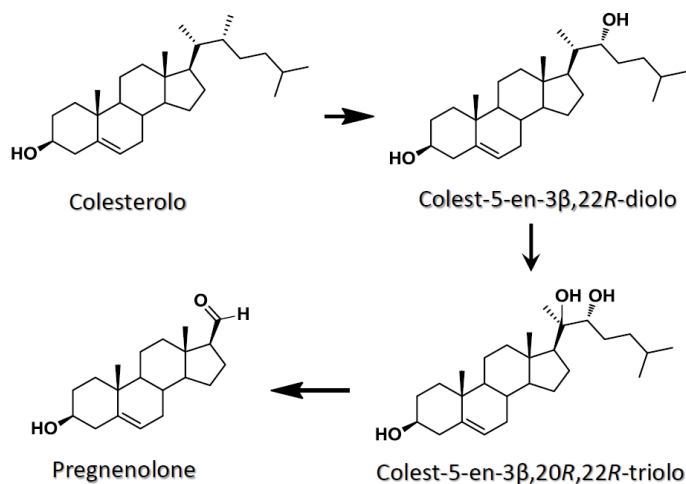


Figura 12 - Biosintesi degli adrenocorticoidi

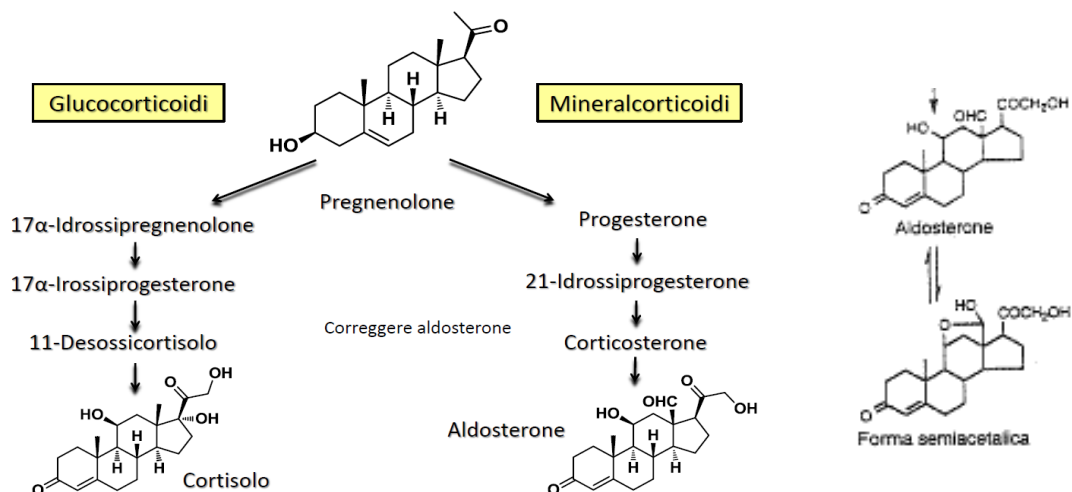


Figura 13 - Biosintesi degli adrenocorticoidi

Il Cortisolo e l'Aldosterone sono perciò molto simili: differiscono solo per i sostituenti in posizione 17 e in posizione 18. Infatti, in posizione 17, nel Cortisolo c'è un gruppo idrossilico in α (-OH) che caratterizza tutta la serie dei glucocorticoidi, mentre l'Aldosterone ne è privo. In posizione 18, invece, nel Cortisolo c'è un gruppo metilico (-CH₃), mentre nell'Aldosterone c'è un gruppo aldeidico (-CHO), il quale dà luogo alla sua forma semiacetale con l'ossidril in posizione 11 (figura 13).

Durante i processi fisiologici, in base alle necessità della cellula, sarà liberato il glucocorticoide o il mineralcorticoide che interagiranno con i rispettivi recettori. Al contrario, quando è somministrato un FAS, quest'ultimo, considerate le omologie strutturali con gli ormoni steroidei, non ha un'elevata capacità di discriminare tra i recettori glucocorticoidi e mineralcorticoidi. Questo aspetto è alla base della gran parte degli effetti collaterali associati ai FAS. Ciononostante, nella fase di sintesi di questi farmaci, avendo come target l'attività antinfiammatoria, si punta ad avere una maggiore affinità verso i recettori dei glucocorticoidi, piuttosto che verso quella dei mineralcorticoidi.

13.4 INTERAZIONE RECETTORIALE

Le interazioni recettoriali dei FAS sono rappresentate dai punti farmacoforici riportati nelle figure 14, 15 e 16.

4 Punti Farmacoforici:

- -C=O in 3
- -OH in 11
- -OH in 21
- -C=O in 20

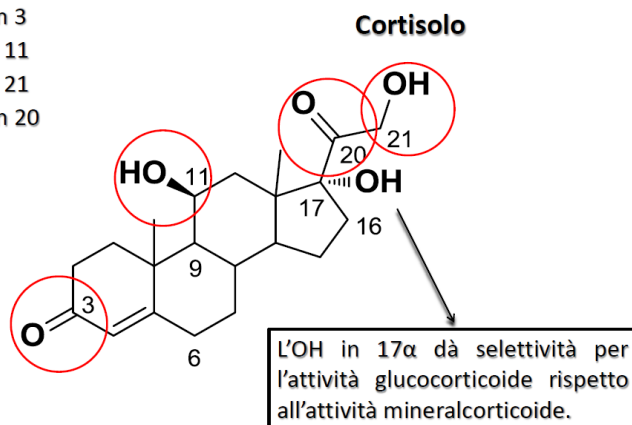


Figura 14 - Relazioni struttura-attività (SAR)

In particolare, i punti farmacoforici interessati sono cinque:

1. il gruppo carbonilico (C=O) in posizione 3, che forma dei legami a idrogeno con i residui amminoacidici di glutammina, arginina e metionina;
2. il gruppo idrossilico (-OH) in posizione 11 α , che forma un legame a idrogeno con il residuo amminoacidico di asparagina;
3. il gruppo carbonilico (C=O) in posizione 20, che forma un legame a idrogeno con il residuo amminoacidico di treonina;
4. il gruppo idrossilico (-OH) in posizione 21, che forma un legame a idrogeno con i residui amminoacidici di treonina e glutammina;

Inoltre, il gruppo idrossilico (-OH) in posizione 17 α risulta fondamentale nella selettività verso il recettore dei glucocorticoidi (figura 16).

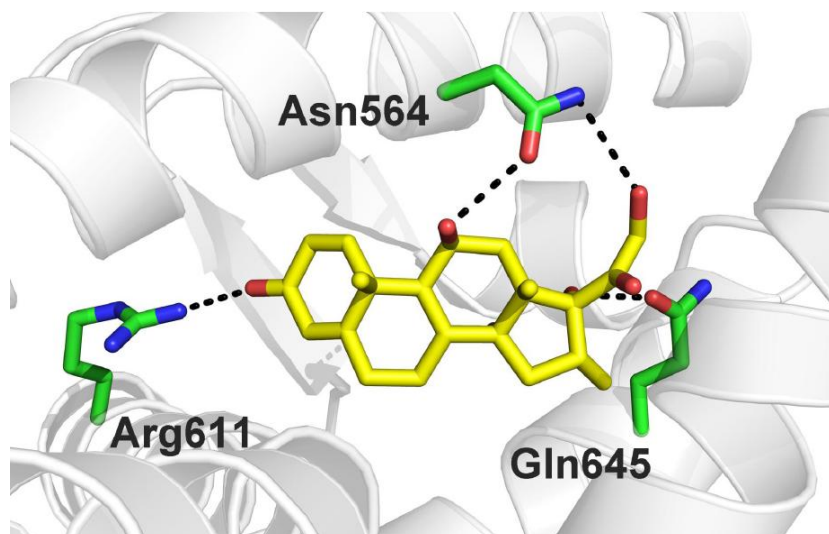


Figura 15 - Relazioni struttura-attività (SAR)

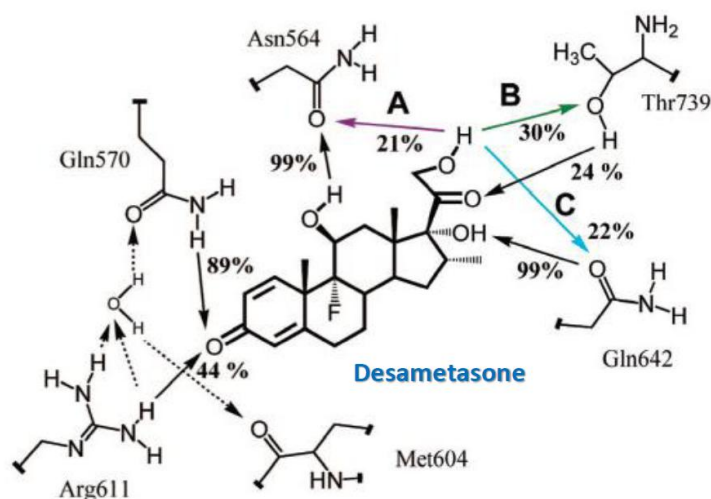


Figura 16 - Relazioni struttura-attività (SAR)

L'obiettivo primario nella sintesi di questi farmaci è sviluppare un ligando che permanga sul sito recettoriale per un tempo maggiore e che sia metabolizzato più lentamente. Per esempio, la metabolizzazione del cortisolo prevede un primo passaggio di ossidazione del gruppo idrossilico (-OH) in posizione 11 a chetone, che produce un metabolita inattivo. Da questa reazione, si può comprendere come il gruppo idrossilico (-OH) in posizione 11 sia un punto farmacoforico importante.

Un secondo passaggio di metabolizzazione è espletato dall'enzima 5 β -reduttasi che riduce il doppio legame – localizzato tra gli atomi di carbonio in posizione 4 e 5 – formando il derivato 5 β diidro cortisolo e apportando una modifica sostanziale al farmacofoforo nello spazio, perché la riduzione del doppio legame comporta un cambiamento delle distanze farmacoforiche (figura 17).

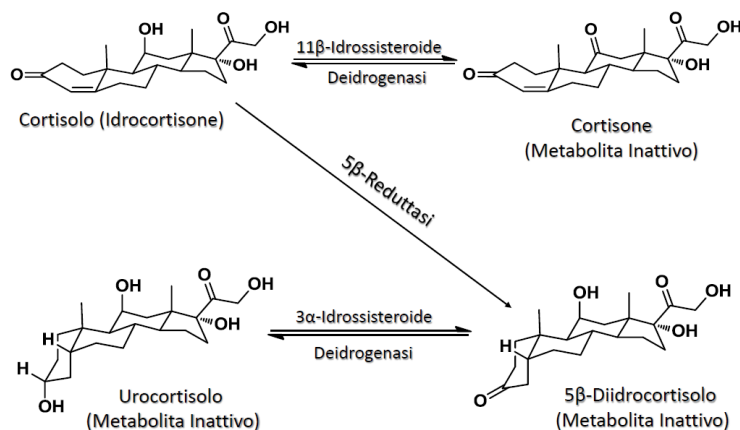


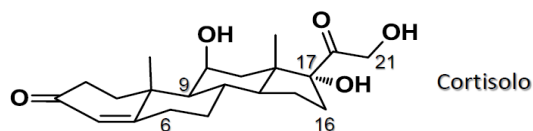
Figura 17 - Metabolismo del cortisolo (idrocortisone)

Di conseguenza, il gruppo carbonilico (C=O) in posizione 3, allontanatosi dal sito recettoriale, perde l'interazione. La geometria della molecola di questa classe è, dunque, molto rilevante ed è indispensabile che segua quella dei derivati del 5 α -colestano (figura 11).

13.5 RELAZIONE STRUTTURA-ATTIVITÀ DEI FAS

Le modifiche che è possibile apportare alle molecole dei FAS possono essere così sintetizzate (figura 18):

1. Inserendo in posizione 16 un gruppo idrossilico (-OH) in configurazione α , si forma un diolo vicinale con il gruppo idrossilico (-OH) in posizione 17. Ciò origina una diminuzione dell'attività mineralcorticoide. Infatti, il gruppo idrossilico (-OH) in posizione 17 α è dietro la molecola, per cui inserendo dallo stesso lato un altro gruppo idrossilico (-OH), si spinge il gruppo idrossilico (-OH) ancora più dietro nella posizione 17 α , concedendo maggiore affinità al recettore dei glucocorticoidi, piuttosto che al recettore dei mineralcorticoidi.
2. Inserendo in posizione 6 α un gruppo metilico (-CH₃), si rallenta la metabolizzazione per ingombro sterico.
3. Inserendo un gruppo metilico (-CH₃) in posizione 16 α o β , si potenzia l'attività glucocorticoide poiché il gruppo idrossilico (-OH) in posizione 17 è spinto più dietro.
4. Inserendo un atomo di fluoro in posizione 9 α , si aumenta l'attività glucocorticoide, riducendo la metabolizzazione della posizione 11 β . Inoltre, i sostituenti sugli atomi di carbonio in posizione 9 e 11 sono in configurazione anti tra loro. Il fluoro è più elettronegativo del carbonio e attira elettroni verso di sé, creando una parziale carica positiva (δ^+) sul carbonio in posizione 9, il quale richiama elettroni dal carbonio in posizione 11 che, a sua volta, richiama elettroni dall'ossigeno. In questo modo, risulta potenziata la polarizzazione del gruppo idrossilico (-OH) in posizione 11 e incrementata l'attività.
5. Inserendo in posizione 17 α un gruppo idrossilico (-OH), si aumenta l'attività glucocorticoide.



- **16 α -OH** Diminuzione proprietà sodio-ritentive
- **6 α -CH₃** Rallenta la metabolizzazione (lenta riduzione anello A): attività glucocorticoide potenziata
- **16 α -CH₃** Potenziamento attività glucocorticoide
- **16 β -CH₃** Potenziamento attività glucocorticoide
- **6 α -F** Aumenta l'attività glucocorticoide
- **9 α -F** Aumenta l'attività glucocorticoide riducendo la metabolizzazione 11 β -OH
- **17 α -OH** Aumenta l'attività glucocorticoide
- **21-Cl** Resta l'attività glucocorticoide

Figura 18 - Relazione struttura-attività (SAR)

Come mostrato in figura 19, l'orientamento dell'atomo di ossigeno del gruppo carbonilico (C=O) in posizione 3 è dettato dal doppio legame localizzato sul carbonio in posizione 4 e 5; sul ciclo, del resto, è possibile inserire un ulteriore doppio legame tra gli atomi di carbonio in posizione 1 e 2. Quest'ultimo doppio legame permette di posizionare con determinate coordinate il gruppo carbonilico (C=O) di fronte al residuo amminoacidico di arginina con cui forma un legame a idrogeno. In tal modo, la zona comprendente gli atomi di carbonio in posizione 2, 3, 4 e 5 diviene planare e proietta più in alto nello spazio il gruppo carbonilico (C=O), producendo un accorciamento delle distanze tra la parziale carica negativa (δ^-), collocata sul gruppo carbonilico (C=O), e il residuo amminoacidico di arginina che rende più forte questo legame (figura 19).

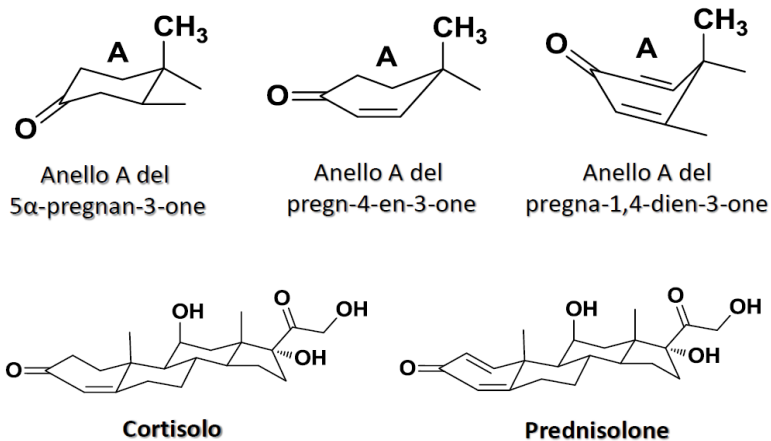


Figura 19 - Relazione struttura-attività (SAR)

13.6 FAS: LE CLASSI DEI FARMACI

Le classi di farmaci che costituiscono i FAS sono le seguenti:

- Glucocorticoidi sistemici**
- Glucocorticoidi topici**
- Glucocorticoidi inalatori**

Le modifiche strutturali introdotte a partire dagli anni Cinquanta hanno avuto come obiettivo: aumentare l'attività glucocorticoide rispetto a quella mineralcorticoide; dissociare l'attività antiinfiammatoria da quella metabolica; prolungare la durata d'azione.

a) Glucocorticoidi sistemici

I glucocorticoidi sistemici sono una classe di farmaci a cui appartengono il **Cortisolo**, il **Cortisone**, il **Prednisone**, il **Prednisolone**, il **Metilprednisolone**, il **Fludrocortisone**, il **Triamcinolone**, il **Diflucortolone**, il **Betametasone**, il **Desametasone**, il **Parametasone**, il **Clobetasolo**, il **Triamcinolone**, il **Diflucortolone**, il **Betametasone**, il **Desametasone**, il **Parametasone** e il **Clobetasolo** (figure 20 e 21).

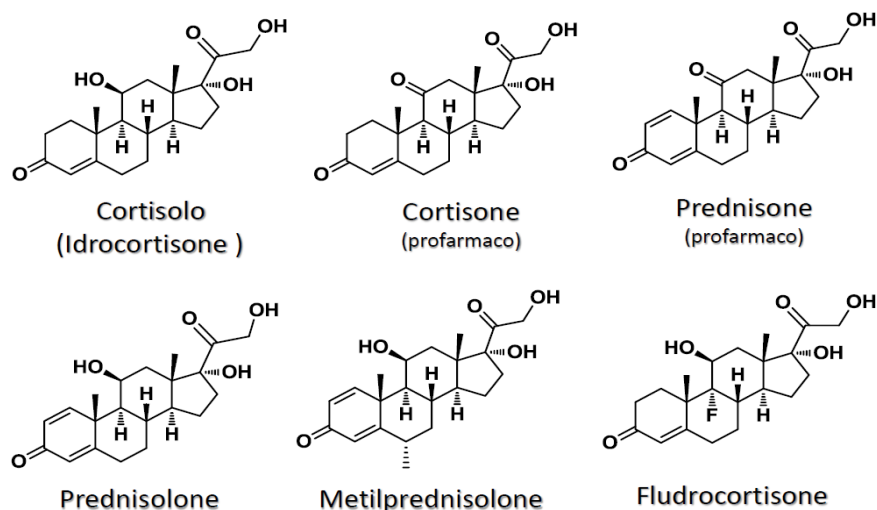


Figura 20 - Glucocorticoidi sistemici

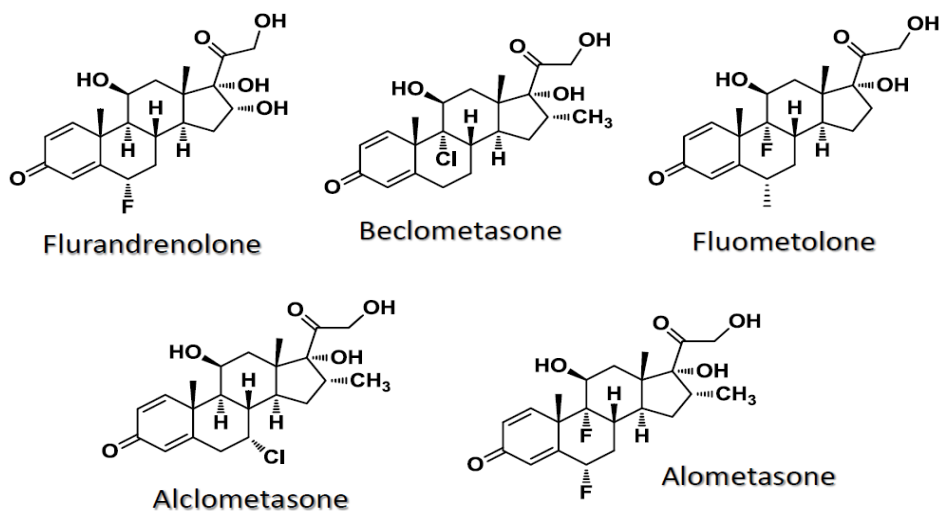


Figura 21 - Glucocorticoidi sistemici

Il Cortisone è un profarmaco perché ha il gruppo carbonilico ($-C=O$) in posizione 11 che diventa attivo via via che questa funzione è ridotta. Analogamente, anche il Prednisone è un profarmaco che diventa Prednisolone, un metabolita attivo. Il Metilprednisolone non è più potente del Prednisolone, ma ha una durata di azione più lunga perché ha un metile ($-CH_3$) in posizione 5α che crea ingombro sterico all'enzima che deve ridurre il doppio legame tra il carbonio in posizione 4 e 5. Il Fludrocortisone ha un atomo di fluoro in posizione 9 direzionato dal lato opposto rispetto al gruppo idrossilico ($-OH$) in posizione 11: se così non fosse, si creerebbe un ingombro sterico, ma la sua presenza, polarizzando l' OH in 11, ne potenzia

l'attività. Il Triamcinolone presenta un sistema diolico in 16 α e 17 α che conferisce maggiore attività glucocorticoide e, inoltre, è più potente per l'atomo di fluoro in posizione 9 α . Il Betametasone e il Desametasone hanno un atomo di fluoro in posizione 7 α e il gruppo metilico (-CH₃) in posizione 16 α . Il Parametasone ha un atomo di fluoro in posizione 6 α che riduce la metabolizzazione. Il Beclometasone ha un atomo di cloro in posizione 9, al posto dell'atomo di fluoro, e un gruppo metile (-CH₃) in posizione 16 α . Infine, il Fluometolone ha un atomo di fluoro in posizione 9 e un gruppo metile (-CH₃) in posizione 5 α (figura 22).

Glucocorticoidi Sistemici

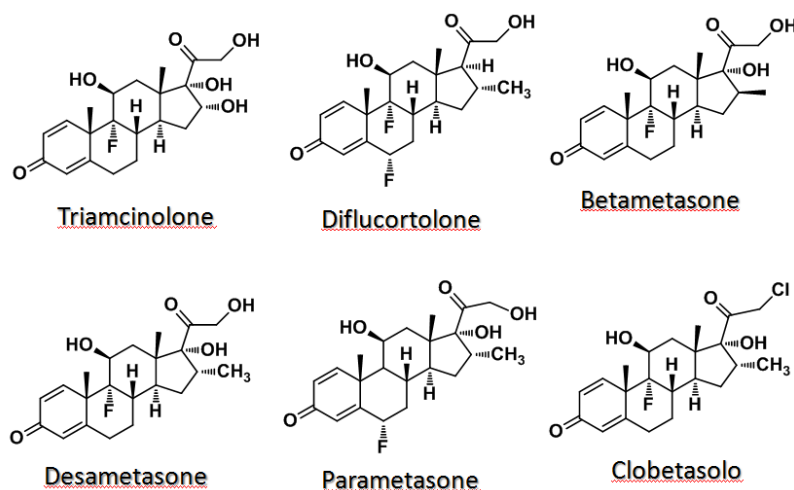


Figura 22 - Glucocorticoidi sistemici

b) Glucocorticoidi topici

I glucocorticoidi topici presentano una maggiore lipofilia per favorire il passaggio attraverso il derma. Il **Triamcinolone acetoneide** si ottiene per reazione del Triamcinolone con l'acetone e l'eliminazione di una molecola di acqua. La sua spiccata lipofilia è data dalla presenza mascherata dei due gruppi idrossilici (-OH) in posizione 16 α e 17 α . Inoltre, il Triamcinolone acetoneide, essendo un chetale, è idrolizzato dopo l'assorbimento. L'**Idrocortisone acetato** è un estere acetico che manca di un gruppo idrossilico (-OH) in posizione 21. L'**Idrocortisone butirrato**, invece, è un estere butirrico. È importante sottolineare che queste molecole sono tutte dei profarmaci che, dopo essere state idrolizzate, si convertono nei farmaci attivi (figura 23).

- Sono spesso ottenuti mediante esterificazione in C17 e/o C21 dei corrispondenti cortisonici per uso sistemico.
- L'aumento della lipofilia favorisce il passaggio nel derma.

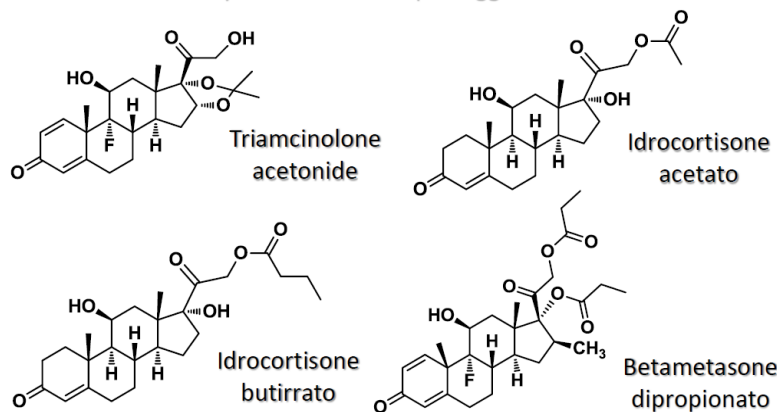


Figura 23 - Cortisonici per uso topico

c) GLUCOCORTICOIDI INALATORI

I glucocorticoidi inalatori sono cortisonici somministrati per via inalatoria mediante aerosol. Tra le molecole di questa classe si ricordano: **Triamcinolone acetonide**, **Flunisolide**, **Budesonide**, **Fluticasone propionato** e **Mometasone Furoato** (figura 24). Questi farmaci riducono lo stato infiammatorio determinato dalla costrizione a livello bronchiale o dall'asma (figura 25). Le indicazioni terapeutiche e gli effetti collaterali di queste molecole sono schematizzate nelle figure 26 e 27.

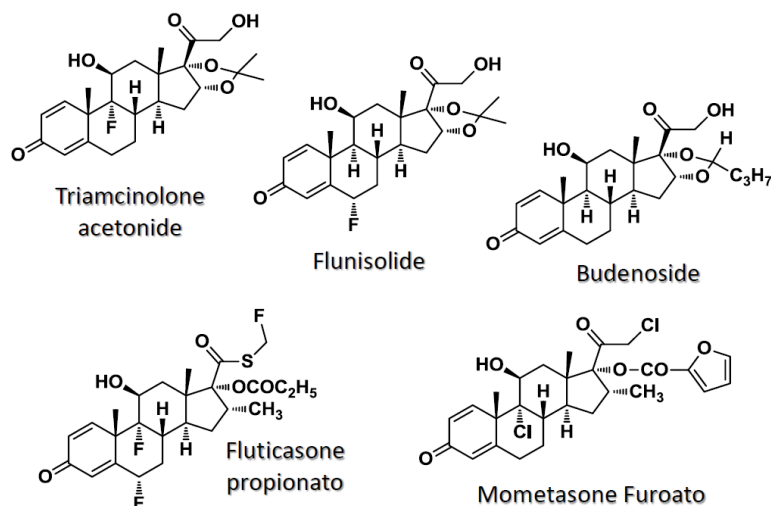


Figura 24 - Cortisonici per via inalatoria e intranasale

	Attività Glucocorticoide	Attività Mineralcorticoide	Dose Orale eq.(mg)
Cortisolo	1,0	1,0	20
Cortisone	0,8	0,8	25
Prednisone	3,5	0,6	5
Prednisolone	4,0	0,6	5
Metilprednisolone	5,0	0	4
Triamcinolone	5,0	0	4
Desametasone	30,0	0	0,75
Betametasone	35,0	0	0,6
Fludrocortisone	10,0	800	Non usato
Fluprednisolone	10,0	0	1,6
Aldosterone	0,2	800	Non usato
11Desossicorticosterone	0	40	Non usato
Corticosterone	0,5	5,0	Non usato

Figura 25 - Corticosteroidi: attività farmacologica

Malattie Reumatologiche Artrite reumatoide Lupus eritematoso sistemico Polimiosite	Malattie Ematologiche Leucemie acute Linfomi Hodgkin e non-Hodgkin Anemia emolitica immune
Malattie Polmonari Asma bronchiale Fibrosi polmonare interstiziale Sarcoidosi	Malattie Dermatologiche Dermatite atopica Dermatite da contatto Psoriasi
Malattie Immunitarie Anafilassi Orticaria Rinite allergica Reazioni di rigetto	Malattie Endocrine Insufficienza surrenalica primaria (Morbo di Addison) Insufficienza surrenalica secondaria
Malattie Gastrointestinali Malattia di Crohn Colite ulcerosa	

Figura 26 - Cortisonici: applicazioni terapeutiche

Effetti Metabolici Iperglicemia, Diabete Catabolismo proteico Obesità del tronco, faccia a luna piena, gobba di bufalo	Effetti sul Sistema Nervoso Euforia Insonnia Depressione Iper-reattività motoria Psicosi
Effetti Endocrini Soppressione asse ipotalamo-ipofisi-surrene Irregolarità mestruali Ritardo della crescita nei bambini	Effetti Dermatologici Dermatiti da contatto Acne Strie
Effetti Osteo-articolari Osteoporosi Miopatia	Effetti Gastrointestinali Ulcera peptica Fenomeni emorragici
Effetti Immunitari Maggiore sensibilità alle infezioni Ritardo nella guarigione di ferite	Effetti Cardiovascolari Ipertensione

Figura 27 - Cortisonici: effetti indesiderati

Capitolo Quattordicesimo

Analgesici narcotici

PUNTI CHIAVE

- ✓ Il dolore è una complessa sensazione oggettiva che riflette un danno tissutale e una risposta soggettiva al danno stesso.
- ✓ Il dolore svolge la fondamentale funzione di preservare la vita poiché mette in allarme l'organismo quando è in atto qualcosa che può porre in pericolo la vita stessa.
- ✓ Gli analgesici narcotici sono farmaci che, a piccole dosi, diminuiscono la sensibilità al dolore, attivando i recettori encefalinergici, senza con ciò modificare lo stato di coscienza.
- ✓ I recettori encefalinergici hanno come ligandi endogeni dei peptidi derivanti dalla scissione proteolitica della pro-opiomelanocortina. Questi ligandi, essendo diversi tra di loro nella sequenza amminoacidica, hanno diverse denominazioni (dinorfina A, dinorfina B, encefaline, endorfine, eccetera), ma, per convenzione, sono chiamati *encefaline*.
- ✓ I recettori delle encefaline sono tutti metabotropici e sottendono una proteina G_i , motivo per cui, una volta attivati, modulano negativamente la propagazione dell'impulso dolorifico.
- ✓ La Morfina è un agonista parziale dei recettori encefalinergici dalla quale si sono poi sviluppati gli altri farmaci.

14.1 INTRODUZIONE

Gli analgesici narcotici sono farmaci volti ad attenuare il dolore o le sensazioni dolorifiche. Esistono diverse tipologie di dolore che possono essere definite nei modi seguenti:

- **acuto**, quando è di origine postoperatorio, viscerale o muscolare;
- **cronico benigno**, quando è di origine articolare o neuropatico come, per esempio, la cefalea;
- **cronico maligno**, o anche neoplastico, quando è generato da un organo o da un tessuto, i quali, aumentando di volume, premono sugli altri organi circostanti.

Il dolore svolge la fondamentale funzione di preservare la vita poiché mette in allarme l'organismo quando è in atto un processo che potrebbe risultargli pericoloso. Non tutti gli individui percepiscono una medesima stimolazione dolorifica allo stesso modo o con la stessa intensità. Il dolore è percepito, infatti, da ogni singolo soggetto in maniera diversa, pur avendo pari intensità originaria. In termini più specifici, si può dire che ogni persona abbia una diversa soglia dolorifica, e che questa si innalzi con l'esperienza, ovvero con il reiterarsi degli stimoli dolorifici nel tempo. Del resto, il fatto che una sensazione di sofferenza protratta nel tempo possa essere avvertita via via in forma meno acuta, è la prova della presenza di meccanismi non solo compensatori, volti a evitare la causa del dolore, ma anche regolatori dell'intensità dolorifica.

Le stazioni anatomiche principali coinvolte nella percezione e trasmissione del dolore sono il midollo spinale, il tronco encefalico (bulbo, ponte di Varolio e mesencefalo) e il talamo e la corteccia (figura 1).

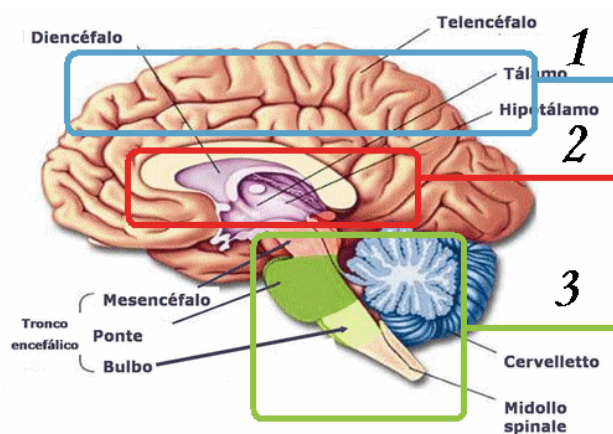


Figura 1 - Stazioni anatomiche coinvolte nella percezione e trasmissione del dolore

Il sistema algico (system of pain) è un sistema neurormonale complesso che si suddivide in tre sottosistemi:

- il sottosistema afferenziale o ascendente che conduce gli impulsi nocicettivi dalla periferia ai centri superiori; il sottosistema di riconoscimento che decodifica e interpreta l'informazione dolorifica, valutandone la pericolosità e predisponendo la strategia della risposta motoria, neurovegetativa, endocrina e psicoemotiva;
- il sottosistema di modulazione o discendente che provvede a inviare impulsi inibitori al midollo spinale al fine di ridurre l'intensità degli impulsi nocicettivi afferenti.

Il sottosistema afferenziale e quello di riconoscimento fanno parte del sistema nocicettivo, mentre quello di modulazione fa parte del sistema antinocicettivo. La terapia antalgica ha come obiettivo il contrasto delle vie nocicettive o l'attivazione e l'amplificazione di quelle antinocicettive (figura 2).

All'interno del sistema algico si possono, inoltre, distinguere le **vie ascendenti** e le **vie discendenti**.

Le **vie ascendenti** nocicettoriali si muovono dalla periferia al Sistema Nervoso Centrale (SNC). Il dolore si immette a livello spinale con un neurone afferente di primo ordine, per poi passare con un neurone afferente di secondo ordine a livello del bulbo e del mesencefalo e, infine, con un neurone di terzo ordine al talamo, il quale proietta lo stimolo dolorifico alla corteccia che darà poi percezione dello stesso (figure 2 e 3).

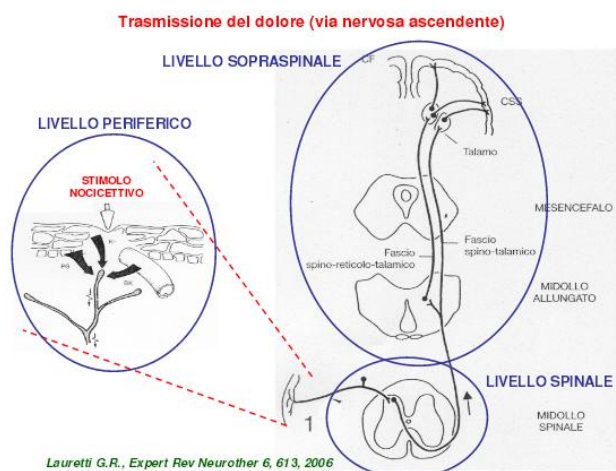


Figura 2 - Vie ascendenti del dolore

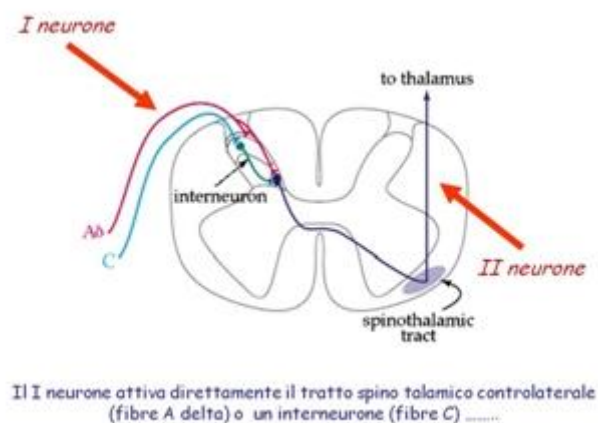


Figura 3 - Neurone di primo ordine e di secondo ordine del midollo spinale

A partire dai visceri e dalle strutture somatiche si distinguono delle fibre nervose che dal livello periferico raggiungono l'area spinale e, in particolare, l'area delle corna dorsali e del tratto spino-talamico. Queste fibre sono di due tipi: le fibre amieliniche a conduzione lenta (fibre C), responsabili della conduzione del dolore sordo protopatico e non localizzato, e attivate da stimoli nocicettoriali di recettori polimodali; le fibre mieliniche a conduzione rapida (fibre A δ), le quali possono anche semplicemente condurre stimoli di natura tattile (A β), responsabili, a seconda dell'intensità, della conduzione del dolore puntorio, epicritico e localizzato, e attivate da nocicettori prevalentemente unimodali e da insulti meccanici.

La regolazione e la conduzione del dolore a tale livello è ben spiegata sulla “teoria del cancello” (gate control) (figura 4) che si basa sull'interazione e sulla modulazione reciproca tra le fibre C e quelle di A. In sintesi, la “teoria del cancello” stabilisce che al prevalere dell'attività lungo le fibre di grosso calibro (A β), la percezione dolorifica sarà smorzata, mentre se a prevalere sono le scariche delle fibre di piccolo calibro (C e A δ), il dolore verrà percepito in modo più acuto.

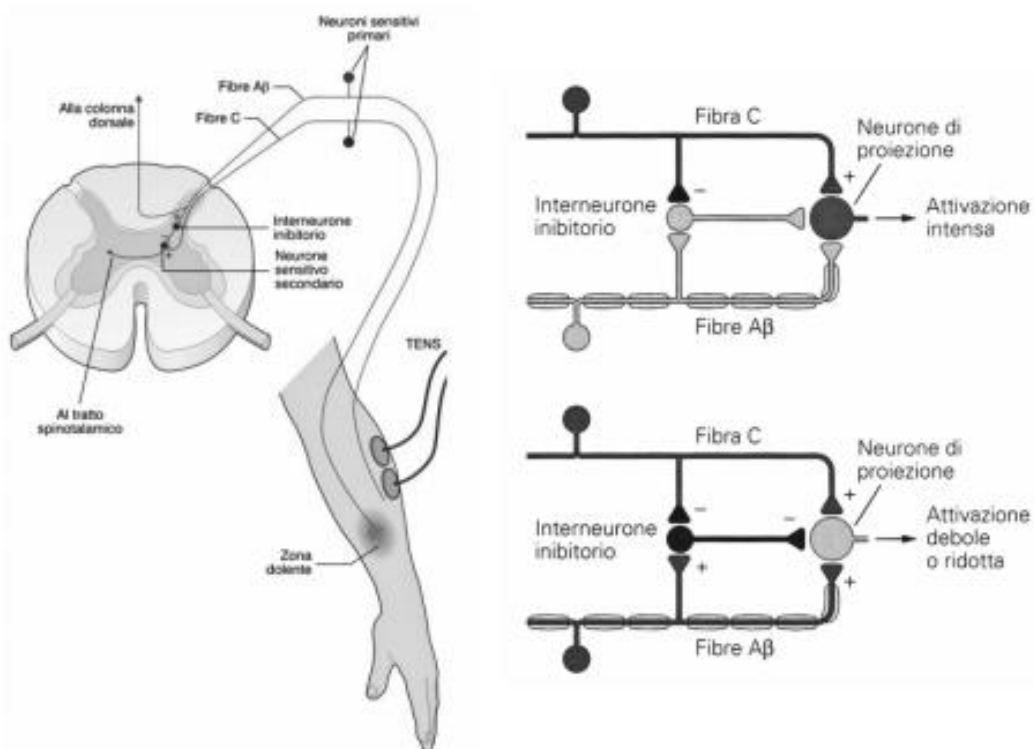


Figura 4 - Teoria del cancello

Per attuare tale meccanismo di conduzione dolorifica, l'organismo si avvale di specifici interneuroni, vale a dire neuroni di dimensione più piccole intercalati nel circuito di trasmissione dell'impulso dalla fibra proveniente dal nocicettore al neurone midollare (figura 5). Questi interneuroni sono localizzati in un'area specifica a livello del corno posteriore della sostanza grigia del midollo spinale (area del Rolando) e utilizzano come neurotrasmettitore un peptide oppioide (per esempio, l'encefalina). Sulla base della teoria del cancello si possono verificare due situazioni differenti: se sono attivate le fibre $A\beta$ che influenzeranno l'interneurone, lo stimolo dolorifico trasmesso alle fibre C sarà attenuato (cancello chiuso), se viceversa l'attivazione della fibra C o $A\delta$ sarà prevalente influenzerà l'interneurone inibendolo e il dolore percepito sarà intenso (cancello aperto). Ciò comporta che se uno stimolo dolorifico e uno meccanico sono trasmessi simultaneamente, il dolore sarà attenuato per via dell'azione eccitatoria, svolta dalla fibra $A\beta$ sull'interneurone encefalinergico.

Le **vie discendenti** utilizzano lo stesso percorso di quelle ascendenti ma nella direzione opposta, ossia dal SNC alla periferia.

È importante sottolineare che il dolore è un'onda di depolarizzazione che subisce un fenomeno di abbattimento in funzione della resistenza dell'assone neuronale che la conduce: maggiore è la dimensione dell'assone, maggiore è la resistenza e maggiore è l'abbattimento del segnale e quindi della sensazione dolorifica. Lungo la via dolorifica il segnale viene trasmesso attraverso varie sinapsi. La sinapsi permette di rievocare il segnale con un'intensità pari a quella con cui è arrivato nel piede presinaptico. L'intensità del segnale presinaptico determina un aumento del potenziale di membrana che consente l'apertura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti (VOC). I canali VOC, facendo entrare calcio, liberano una quota di vescicole contenenti un mediatore chimico, il quale rievoca nella membrana postsinaptica uno stimolo di pari intensità a quello precedente. Se lo stimolo postsinaptico diminuisce, significa che è stato liberato meno mediatore chimico, di conseguenza la sensazione dolorifica postsinaptica è di minore intensità. La sinapsi attraverso la modulazione del suo funzionamento, in termini di quantità di neurotrasmettitore liberato, permette all'organismo di distinguere le eventuali oscillazioni della sensazione dolorifica: un soggetto può così avvertire una variazione nel tempo della percezione del dolore, che in alcuni momenti può essere più intensa e in altri meno.

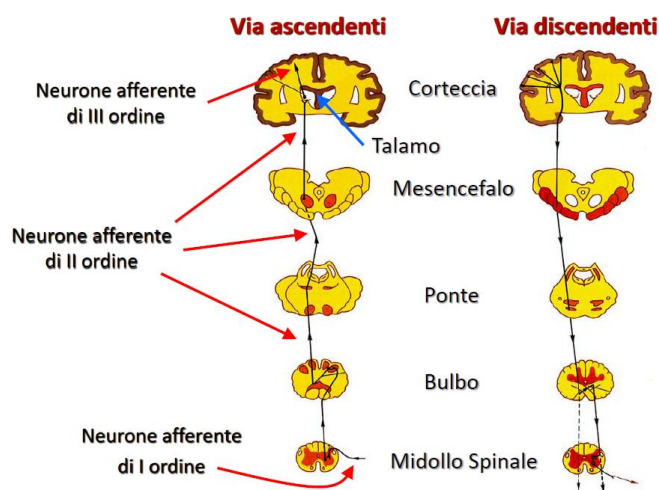


Figura 5 - Il dolore: trasmissione

I farmaci in grado di ridurre la sensazione dolorosa, oltre agli analgesici narcotici, sono i **farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)**, che riducono la biosintesi di prostaglandine e gli **anestetici locali**, che bloccano i canali del sodio (VOC).

Nessuna di queste due classi di farmaci ha dei corrispondenti endogeni. Relativamente al funzionamento delle vie del dolore, esistono dei mediatori endogeni di natura peptidica che,

specificamente lungo le vie sensitive (che incanalano le sensazioni dolorifiche), sono capaci di abbassare il potenziale d'azione, sinapsi dopo sinapsi in modo che nel SNC, la percezione del dolore arrivi leggermente al di sotto della soglia di sopportazione. L'azione compiuta a livello neuronale e cerebrale da queste sostanze è riprodotta dagli analgesici narcotici.

Gli analgesici narcotici sono di origine naturale e derivano dall'oppio, vale a dire dal lattice del *Papaverum somniferum* e, per tale ragione, sono chiamati anche oppioidi. Queste sostanze esercitano la loro azione attraverso l'interazione con dei recettori specifici definiti *recettori degli oppioidi*, i quali sono localizzati sia nel SNC sia in quello periferico.

Nello specifico, questi recettori sono individuabili:

- nella sostanza gelatinosa che regola la conduzione e l'integrazione degli impulsi dolorifici;
- nel grigio periacqueduttale che regola la percezione del dolore;
- nel nucleo solitario che influenza l'input vagale sul bulbo;
- nell'amigdala, sede del comportamento emozionale;
- nel *locus ceruleus*, sede del centro del piacere;
- nell'area postrema, sede del centro del vomito e del respiro;
- nell'intestino.

UN PO' DI STORIA

Fin da prima dell'avvento di Cristo, l'oppio è sempre stato utilizzato come antidolorifico. A quei tempi non esisteva il concetto di malattia connessa all'alterazione di un organo, e, quindi, il dolore corrispondeva alla malattia e la sua eliminazione alla guarigione. Sarà necessario aspettare il 1830 per isolare dall'oppio la Morfina e, addirittura, il 1975 per individuare le sostanze endogene capaci di legarsi agli stessi recettori a cui si lega la Morfina e riuscire così a modulare la sensazione dolorifica.

14.2 PEPTIDI OPIOIDI ENDOGENI

I peptidi oppioidi endogeni sono caratterizzati dalla medesima sequenza amminoacidica iniziale: tirosina-glicina-glicina-fenilalanina (figura 6), capace di interagire con i recettori oppioidergici, a cui si lega anche la Morfina, determinando una riduzione dell'impulso dolorifico. Di fatto, tirosina e fenilalanina interagiscono con la controparte recettoriale, mentre le due glicine fungono da spaziatori. Inoltre, si può verosimilmente pensare che questi ligandi siano delle sequenze peptidiche contenute in precursori più lunghi sui quali avvengono tagli proteolitici: derivano, del resto, dalla scissione proteolitica della pro-opiomelanocortina.

• [Leu⁵]enkephalin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
• [Met⁵]enkephalin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
• Dynorphin A	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
• Dynorphin B	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Val-Thr-Leu-...-Gly³¹-OH
• β-Endorphin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
• α-Neoendorphin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
• β-Neoendorphin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys

Endorphins = endogenous morphine peptides

Figura 6 - Peptidi oppioidi endogeni

I recettori per le encefaline sono tutti metabotropici e, quindi, sono costituiti da 7 eliche transmembrinarie accoppiate a proteine G. Questi peptidi interagiscono con il sito di ancoraggio attraverso un legame ionico, con le glicine che si articolano con i loro legami, creando una sorta di irrigidimento che mantiene le distanze farmacoforiche tra il gruppo idrossilico (-OH) della tirosina e il fenile della fenilalanina.

Il funzionamento delle encefaline si basa sulla localizzazione dei loro recettori a livello del piede presinaptico. Esse, infatti, riducono la quantità di neuromediatore liberato, iperpolarizzando il neurone in questione. Ovviamente, il recettore delle encefaline avrà sottesa una proteina G_i . Quest'ultima inibisce l'adenilato ciclasi con la riduzione della quantità di cAMP ciclico e attiva i canali del potassio con conseguente iperpolarizzazione della membrana. A questo punto, la corrente di potenziale che genera il dolore induce l'apertura dei canali del sodio VOC e, successivamente, l'apertura dei canali del calcio VOC, ma essendo la membrana iperpolarizzata per la presenza di encefaline, ci sarà un minore ingresso di calcio, la fusione di una quantità minore di vescicole e la liberazione di una quantità minore di neurotrasmettitore che, evocherà un potenziale postsinaptico eccitatorio di minore intensità.

Analizzando le relazioni struttura-attività (SAR) delle encefaline è possibile evidenziare che (figure 7 e 8):

- la rimozione del gruppo idrossilico (-OH) o del gruppo amminico (-NH₂) della tirosina in posizione 1 annulla l'attività. Sono, infatti, due punti farmacoforici responsabili sia dell'interazione, sia dell'attivazione recettoriale;
- il gruppo amminico potrà essere alchilato, mantenendo, in tal modo, il suo carattere basico, così da poter essere protonato ed interagire con un (-COO);
- la rimozione o lo spostamento della fenilalanina in posizione 4 rispetto alla tirosina in posizione 1 provoca la perdita dell'attività.

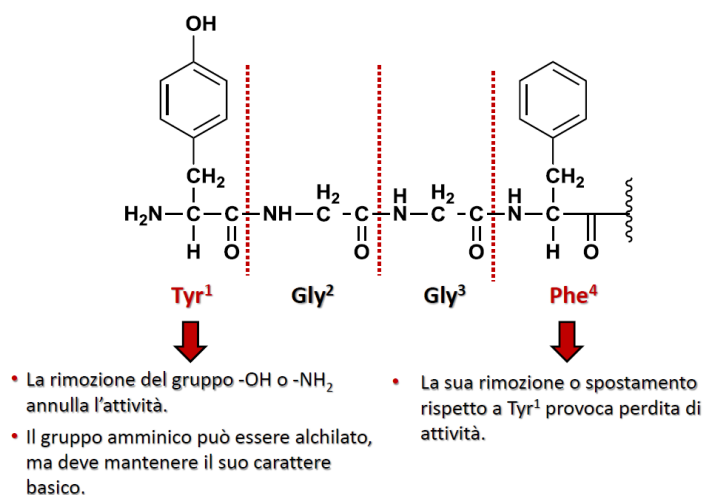


Figura 7 - Peptidi oppioidi endogeni: SAR

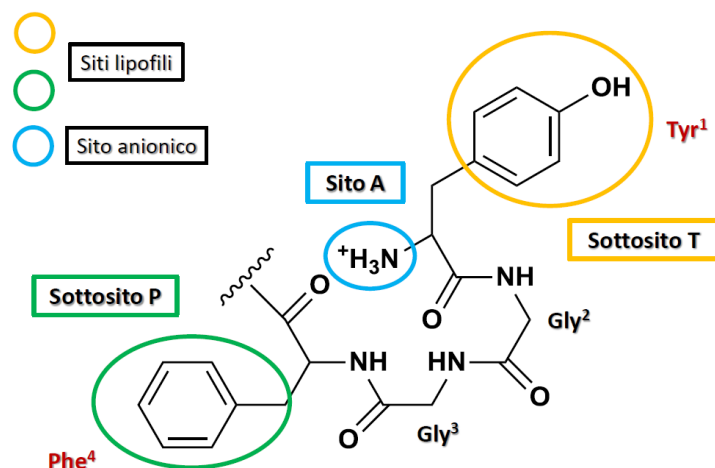


Figura 8 - Peptidi oppioidi: modello di interazione

L'encefalina che viene liberata si lega a un recettore accoppiato a una proteina G_i , determinando una riduzione del rilascio di neurotrasmettitore; di conseguenza, nel piede postsinaptico, sarà evocato uno stimolo di intensità inferiore. È tuttavia bene sottolineare che attraverso questo meccanismo lo stimolo dolorifico non scompare ma diventa sopportabile.

La quantità di encefalina liberata dipende dallo stesso neurone encefalinergico che sfiocca sul piede presinaptico del neurone, il quale ha due autorecettori: uno per le encefaline e uno per il neuromediatore liberato dalla via sensitiva (figura 9).

Il neuromediatore (indicato con X) è in grado di regolare il rilascio di encefaline (indicate con E) a seconda dell'intensità dell'impulso dolorifico.

Per esempio, elevati livelli di X possono indurre la produzione di E, in quanto è necessario ridurre l'intensità di uno stimolo dolorifico elevato. Per fare ciò, X si lega all'autorecettore presinaptico sul neurone encefalinergico, attivando una proteina G_s la quale, attivando a sua volta l'adenilato ciclasi, incrementa il cAMP ciclico a livello del piede presinaptico con conseguente aumento di tutti i metabolismi cAMP-dipendenti, producendo e rilasciando E.

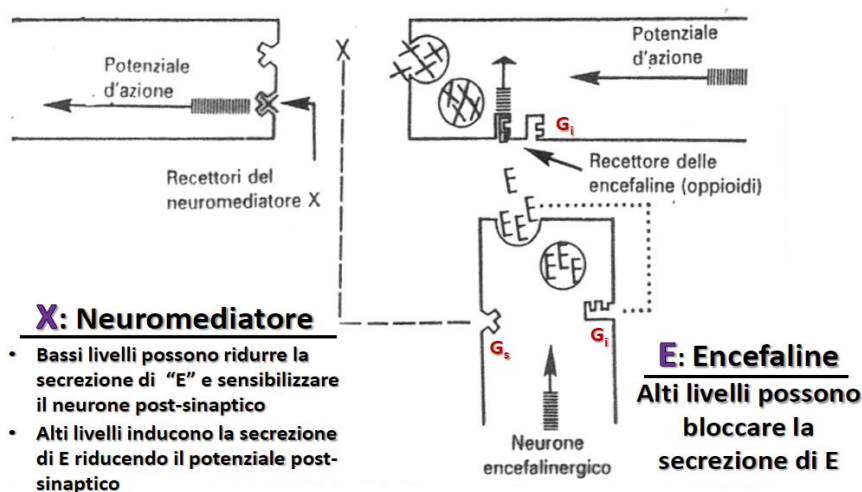


Figura 9 - Encefaline: ruolo fisiologico nella percezione e nell'integrazione degli impulsi dolorifici

Quando la concentrazione di encefaline ha raggiunto un valore tale da poter impedire la trasmissione del dolore, le encefaline si legano al loro autorecettore che ha sotteso una proteina G_i . L'attivazione della proteina G_i determina una riduzione della liberazione di encefaline. La

modulazione del dolore dipende dall'intensità e dall'attenuazione del dolore stesso. In pratica, più è intenso il dolore, più si libera X che attiva la liberazione delle encefaline. Ma quando il dolore si è attenuato fino alla soglia di sopportazione, è necessario bloccare la liberazione di encefaline poiché, altrimenti, potrebbe essere indotta la scomparsa completa dello stimolo dolorifico (situazione di allarme conservativo dell'integrità dell'organismo).

È importante sottolineare che questo equilibrio può essere perturbato quando, per esempio, si inserisce la Morfina nel circuito fisiologico appena descritto (si veda più avanti il paragrafo sulla tolleranza).

14.3 LOCALIZZAZIONE DEI RECETTORI ENCEFALINERGICI

I recettori encefalinergici sono espressi a livello spinale, a livello del SNC e anche a livello degli organi periferici (come, per esempio, l'intestino). I recettori encefalinergici sono distinti in μ , κ , δ (figura 10):

1. i recettori μ sono espressi maggiormente a livello nel SNC, rispetto alla via spinale;
2. i recettori κ sono più espressi a livello spinale che a livello cerebrale;
3. i recettori δ sono ugualmente espressi sia a livello cerebrale, sia spinale.

Recettore	Localizzazione	Effetti mediati
μ	Cerebrale >> spinale	Analgesia Depressione respiratoria Immunodepressione Diminuzione transito intestinale Antitosse Emetico Depressione circolo
κ	Spinale >> cerebrale	Analgesia Disforia Stimolo circolo
δ	Cerebrale = spinale	Analgesia Immunodepressione Diminuzione transito intestinale

Figura 10 - Peptidi oppioidi: recettori

L'attivazione del recettore μ determina analgesia, depressione respiratoria, immunodepressione, riduzione della motilità intestinale, effetto antitussivo, emesi e depressione del circolo. L'attivazione del recettore κ , a differenza di μ , non essendo localizzati nel centro vaso motorio bulbare, induce il fenomeno dell'analgesia ma non quello del blocco respiratorio. Lo stesso discorso vale anche per i recettori δ . Pertanto, risulta conveniente trovare dei farmaci che mimino strutturalmente le encefaline, ma che si leghino al recettore κ piuttosto che al recettore μ . In particolare, l'obiettivo è di individuare dei κ -agonisti al fine di evitare la depressione respiratoria. Per questo scopo è fondamentale trovare differenze, seppur minime, tra i siti di riconoscimento recettoriali. Del resto, paragonando l'identità di sequenza amminoacidica dell'elica 3 del recettore μ con l'elica 3 del recettore κ , e l'elica 3 del recettore δ , si evince che queste eliche transmembrinarie sono identiche in quanto a identità degli aminoacidi; stessa situazione si verifica per le eliche 5, 6 e 7, motivo per cui non è possibile ottenere selettività (figure 11 e 12).

Recettore	Specie/Tessuto	n° aa
δ	NG108-15	372
	Topo	372
	Ratto	372
	Umano	372
κ	Topo	380
	Ratto	380
	Porcellino d'india	380
	Umano	380
μ	Ratto	398
	Umano	400

Figura 11 - Recettori oppioidergici: similarità strutturale

Regioni strutturali	Identità di sequenza degli aminoacidi	
	κ/μ	κ/δ
Regioni extracellulari		
N-terminale	6/63 (10%)	5/53 (9%)
Primo loop	12/18 (67%)	13/18 (72%)
Secondo loop	12/28 (43%)	11/28 (39%)
Terzo loop	5/14 (36%)	2/14 (14%)
Domini transmembrana		
TM1	14/22 (64%)	13/22 (59%)
TM2	19/22 (22%)	19/22 (22%)
TM3	20/22 (91%)	20/22 (91%)
TM4	7/22 (32%)	12/22 (55%)
TM5	16/22 (73%)	16/22 (73%)
TM6	16/22 (73%)	14/22 (64%)
TM7	19/22 (86%)	18/22 (82%)
Regioni citoplasmatiche		
Primo loop	7/7 (100%)	6/7 (86%)
Secondo loop	20/22 (91%)	21/22 (95%)
Terzo loop	21/24 (88%)	20/24 (83%)
C-terminale	18/47 (38%)	16/47 (34%)

Figura 12 - Recettori oppioidergici

14.4 ALCALOIDI DELL'OPPIO

Fino agli anni Novanta, quando fu finalmente chiarita la struttura dei recettori, per attenuare il dolore si utilizzavano gli alcaloidi presenti nell'oppio. Le proprietà antidolorifiche dell'oppio sono dovute ad alcuni alcaloidi presenti e furono scoperte in modo del tutto casuale studiando il lattice che fuoriusciva dalle capsule immature del *Papaverum Somniferum*. I principali alcaloidi dell'oppio sono (figura 13):

- La **Morfina**, che nella miscela totale del lattice è presente per il 9-16% e ha un'azione analgesica.
- La **Codeina** è simile alla Morfina, sebbene possenga un gruppo metossile ($-\text{OCH}_3$) al posto dell'idrossile ($-\text{OH}$) in posizione 3: per questa ragione ha attività antitussiva. Nel fegato il gruppo metossile ($-\text{OCH}_3$) della Codeina è metabolizzato con conseguente formazione di Morfina. Infatti, uno degli approcci terapeutici attualmente usati quando il dolore non è troppo elevato consiste nel somministrare la Codeina, sfruttando la metabolizzazione a cui va incontro, perché, pur essendo un farmaco antitussivo, è un profarmaco antidolorifico che diventa agonista dei recettori μ e δ .

- La **Tebaina**, invece, ha un'attività analgesica molto debole, in quanto presenta in posizione 3 e 6 dei metossili ($-\text{OCH}_3$), al posto dei gruppi idrossilici ($-\text{OH}$) della Morfina.
- La **Papaverina** ha un'attività spasmolitica poichè ha una struttura isochinolinica diversa da quella fenantrenica della Codeina, della Morfina e della Tebaina.
- La **Noscapina** è presente in maniera consistente nel lattice (3-10%), ma avendo una struttura isochinolinica, non è in grado di legarsi ai recettori μ , k e δ , e ha un'azione antitussiva.

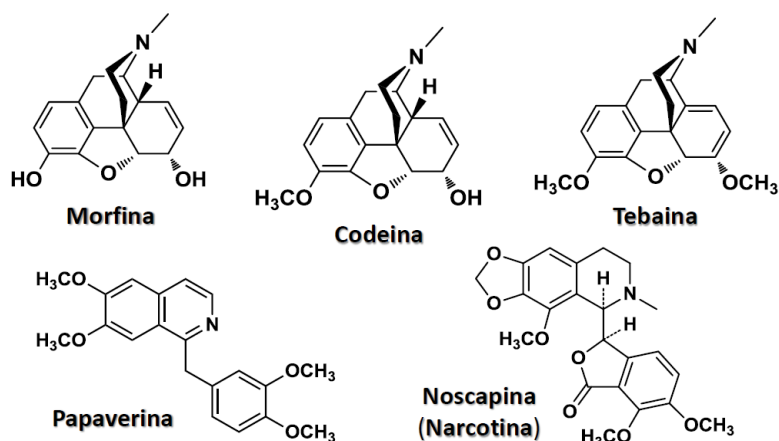


Figura 13 - Alcaloidi dell'oppio

14.5 LA MORFINA

La Morfina ha una struttura simile a un nucleo fenantrenico, in cui è presente un anello aromatico A, che ha, in posizione 3, un gruppo idrossilico ($-\text{OH}$), il quale mima la tirosina delle encefaline (figura 14). Gli effetti analgesici della Morfina si spiegano per il legame con i medesimi recettori delle encefaline, del resto esiste sovrapponibilità tra Morfina ed encefalina. Da un punto di vista chimico, il primo amminoacido dell'encefalina è la tirosina; la Morfina, infatti, seppur non esplicitamente, ha una tirosina (figure 15 e 16). A questo segue uno sviluppo di carboni (anello A e B), che ricordano quelli mediati dalle glicine e un azoto in posizione 17 – basico in quanto è un ammina alifatica terziaria – il quale si protona a pH fisiologico analogamente alla porzione ammino-terminale delle encefaline.

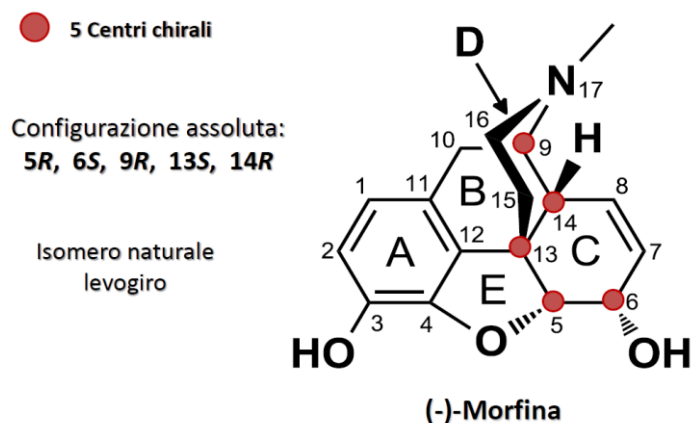


Figura 14 - Morfina

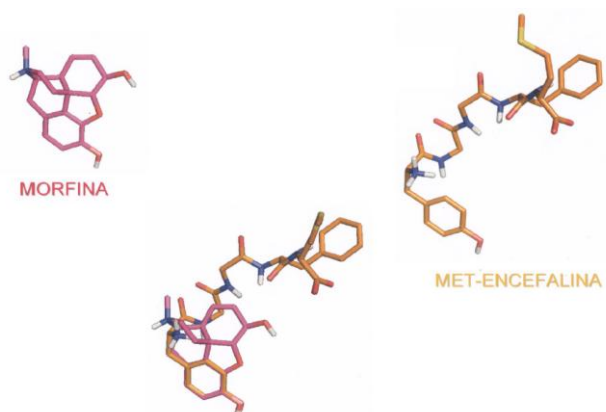
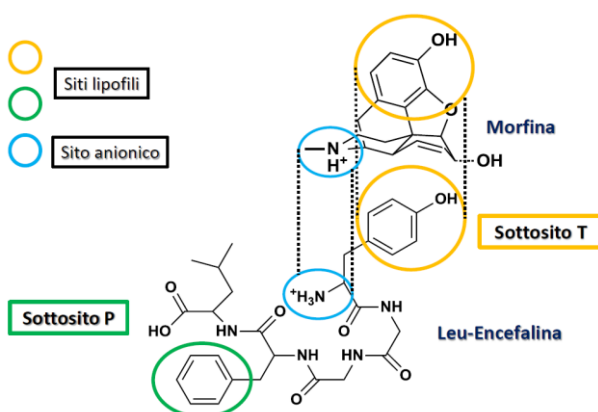
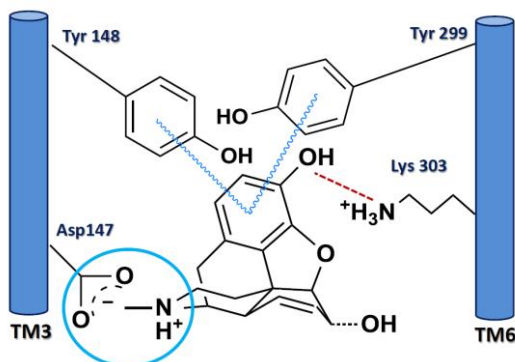


Figura 15 - Morfina e Met-enkefalina

Figura 16 - Morfina/recettore μ : modello di interazione

Nella figura 17 si può notare che:

1. l'azoto protonato in posizione 17 interagisce con l'aspartato 147 dell'elica transmembranaria 3;
2. l'anello aromatico A forma un π -stacking con 2 residui di tirosina (148 e 299);
3. il gruppo idrossilico (-OH) sull'anello aromatico A in posizione 3 forma un legame idrogeno in alcuni casi con il gruppo imminico (-NH) di un istidina in altri casi con un (-NH₃⁺) di una lisina. Il gruppo idrossilico (-OH) può fungere, a seconda della controparte, sia da accettore di legame idrogeno che da donatore di legame idrogeno.

Figura 17 - Morfina/recettore μ : modello di interazione

Il farmacoforo sarà dato dalla distanza tra l'azoto 17 e il centroide dell'anello aromatico A e tra l'azoto 17 e il gruppo idrossilico (-OH) in posizione 3. Tutta l'altra porzione è esterna al farmacoforo e influenza l'affinità della Morfina con il recettore.

Il profilo farmacologico della Morfina è il seguente: analgesia, euforia e disforia, seguita da sedazione, depressione respiratoria, depressione dei riflessi della tosse, nausea e vomito, dipendenza fisica e psicologica, miosi (forte contrazione delle pupille). Tra gli effetti periferici si riscontrano costipazione, spasmi delle vie biliari, difficoltà nella minzione, stimolazione del rilascio di istamina con vasodilatazione, broncocostrizione, arrossamento e prurito.

La Morfina, tuttavia, utilizzata come analgesico può generare l'insorgere di fenomeni strettamente interconnessi, quali la tolleranza e la dipendenza. La tolleranza è la necessità di aumentare progressivamente le dosi di Morfina per ottenere lo stesso effetto; la dipendenza, che può essere di tipo fisico e psichico, causa, nel momento in cui la somministrazione è sospesa bruscamente, le cosiddette crisi di astinenza.

a) Tolleranza

La tolleranza è un fenomeno relativo all'equilibrio tra il rilascio delle encefaline (E) e il rilascio di neuromediatore (X) (figura 5). Quando la sensazione dolorifica si produce, viene rilasciato X, che evoca nella membrana postsinaptica uno stimolo di intensità pari a quella che è arrivata nel piede presinaptico. La liberazione di X determina anche l'attivazione del neurone encefalinergico interagendo con il proprio recettore accoppiato a una G_s . In questo modo, liberando E, il neurone che rilascia X viene inibito, con conseguente attenuazione della sensazione dolorifica. Questo equilibrio è mantenuto in condizioni fisiologiche. Inserendo in questo sistema la Morfina (M), che ha funzionalità equivalente a E, si avrà una perturbazione di tale equilibrio.

Morfina : Tolleranza e Dipendenza

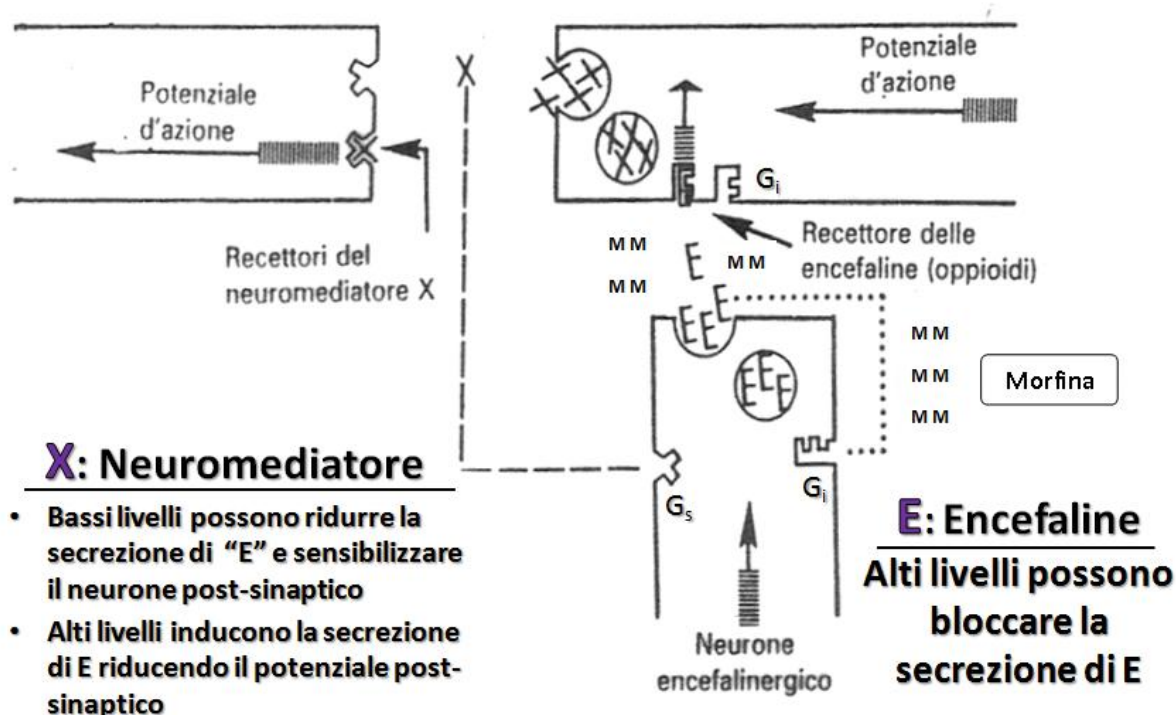


Figura 18 - Morfina: tolleranza e dipendenza

Esempio

(Nota bene, i valori numerici utilizzati in questo esempio sono di carattere esclusivamente esemplificativo)

Si supponga che a livello di una sinapsi della via dolorifica siano liberate 100 molecole di E e siano somministrate 20 molecole di M. Le molecole di M mimano l'azione di E e sono capaci di legarsi ai recettori encefalinergici, sviluppando un surplus occupazionale che, a sua volta, induce una significativa riduzione nella liberazione di X. Tale riduzione determina una *up-regulation* dei recettori della membrana postsinaptica del neurone che libera X. La membrana postsinaptica, infatti, esprime più recettori, in quanto se prima era stata abituata a ricevere, per esempio, 200 molecole di X per volta, e quindi uno stimolo di una certa intensità, quando X viene ridotto da 200 a 100 a causa della contemporanea presenza di M e di E, lo stimolo dolorifico sarà trasmesso a livello postsinaptico con minore intensità. Il neuromediatore X, del resto, libera altre encefaline, determinando oltre alla riduzione dello stimolo dolorifico, un'elevata sommatoria di M ed E nel vallo sinaptico: l'encefalina in eccesso, attivando il proprio autorecettore accoppiato a una proteina G_i, regola negativamente la sua liberazione. Per portare, quindi, a valore costante la sommatoria di E+M, se diminuisce E bisogna aumentare M, vale a dire è necessario aumentare la dose di Morfina per avere lo stesso effetto.

Il meccanismo appena descritto è detto tolleranza. Quando esso è in atto, il sistema è sotto il controllo della Morfina.

b) Dipendenza

Come già ricordato la dipendenza derivante dalla Morfina può essere di tipo sia fisico sia psichico.

Dipendenza di tipo fisico

La dipendenza di tipo fisico è una condizione che si verifica quando si sospende l'assunzione di Morfina. In una condizione dove non c'è né Morfina né encefalina (in quanto la sua biosintesi è stata ridotta secondo il meccanismo descritto precedentemente), non c'è più controllo sul rilascio del neurotrasmettitore che, una volta liberato, evocherà, attivando i propri recettori postsinaptici, un potenziale d'azione postsinaptico di intensità addirittura superiore rispetto a quella precedente. A questo punto, l'unico modo per ridurre la sensazione dolorifica è risomministrare Morfina, la quale rapidamente torna in circolo ed è in grado di ristabilire il controllo dello stimolo dolorifico.

Dipendenza di tipo psichico

La dipendenza di tipo psichico è connessa al circuito della gratificazione, ossia a un circuito neuronale che parte dal pavimento del quarto ventricolo, passa per il *nucleus accumbens* e arriva alla corteccia prefrontale. Questo circuito si attiva tutte le volte che un individuo compie un'azione gratificante, producendo sensazioni di appagamento e piacere. Da un punto di vista chimico, tale processo prende avvio dal pavimento del quarto ventricolo che proietta sul *nucleus accumbens* **terminazioni dopaminergiche**, le quali sfioccano su una struttura con **terminazioni noradrenergiche**. La sensazione di piacere si ha tramite la stimolazione della corteccia prefrontale dove arriva più noradrenalina grazie all'attivazione dei neuroni dopaminergici del *nucleus accumbens*. Maggiore sarà il tono dopaminergico, maggiore sarà il tono noradrenergico e maggiore sarà la sensazione di piacere provata. Tuttavia, nelle fasi di *up-regulation* avviene che stimoli identici non diano più la stessa sensazione di piacere.

La dipendenza di tipo psichico è legata al calo del tono dopaminergico nel circuito della gratificazione che causa, a sua volta, un calo del tono noradrenergico a livello della corteccia prefrontale. Ciò avviene poiché sulle vie dopaminergiche del *nucleus accumbens* sfoccano delle vie gabaergiche che determinano iperpolarizzazione. La via gabaergica controlla, infatti, il tono dopaminergico ed esprime sul piede presinaptico recettori delle encefaline, motivo per cui l'attivazione del recettore encefalinergico determina una riduzione della liberazione di GABA e un incremento del tono dopaminergico. Pertanto, la gratificazione è il risultato di un equilibrio del tono gabaergico e di quello encefalinergico che indirettamente regolano il tono dopaminergico. Quando un individuo assume la Morfina, l'organismo libera meno GABA e aumenta la quantità di dopamina; in funzione di ciò, si ha una maggiore sensazione di piacere. Al contrario, sospendendo la Morfina, e in regime di liberazione di encefaline determinate dalla morfina stessa, il GABA viene liberato in grosse quantità, sviluppando un bassissimo tono dopaminergico che produce una forte sensazione di insoddisfazione. Tale sensazione di insoddisfazione può essere temporaneamente annullata somministrando nuova Morfina. Si noti che i meccanismi sono identici sia nella dipendenza di tipo fisico che di tipo psichico, cambia solo la zona anatomica in cui si verificano (figure 19 e 20).

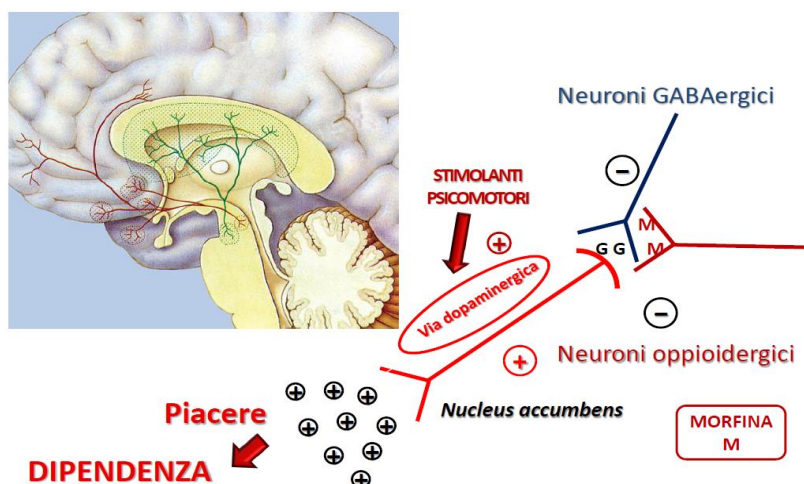


Figura 19 - Circuito della gratificazione

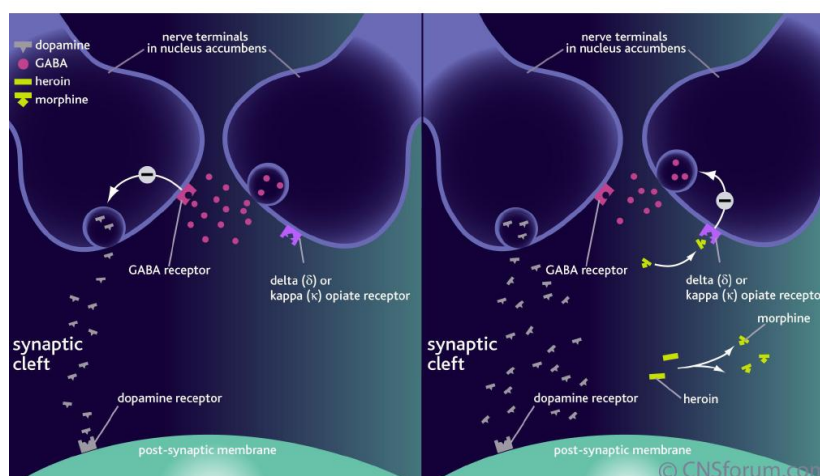


Figura 20 - Circuito della gratificazione

14.6 RELAZIONI STRUTTURA-ATTIVITÀ DELLA MORFINA

La Morfina è prodotta dalla biosintesi di due specie di papaveracee, il *Papavero Specie Alba* e il *Papavero Specie Rossa*. Isolata e determinata la struttura chimica nel 1830, l'obiettivo degli specialisti fu fin dall'inizio quello di creare dei derivati capaci di separare l'attività terapeutica da quella tossicomane (attivazione del circuito della gratificazione) e di ottenere una migliore selettività verso i recettori μ per ridurre la tossicità. All'epoca, la Morfina era ritenuta un agonista pieno, mentre oggi è ormai accertato che sia un agonista parziale.

La Morfina non ha una buona biodisponibilità orale e, per tale ragione, è stata a lungo somministrata per via intramuscolare o endovenosa. Attualmente, ci sono delle nuove forme farmaceutiche che permettono di superare questo problema. La Morfina è metabolizzata a livello del fegato in un derivato coniugato con l'acido glucuronico, vale a dire il derivato 6-glucuronide, che rimane attivo. La Morfina può essere così eliminata rapidamente per via renale ma ciò comporta, tuttavia, una maggiore frequenza di somministrazione nell'arco di una stessa giornata. È infatti necessario mantenere una concentrazione ematica costante per garantire il controllo delle sensazioni dolorifiche.

Le relazioni struttura-attività (SAR) della Morfina sono di seguito riportate (figura 21):

1. **Sostituzione del gruppo idrossilico (-OH) in posizione 3 con un atomo di idrogeno:** eliminando la funzione fenolica, diminuisce di dieci volte l'attività della Morfina in quanto il gruppo idrossilico (-OH) è un punto farmacoforico.
2. **Sostituzione del gruppo idrossilico (-OH) in posizione 3 con un gruppo metossile (-OCH₃):** comporta una riduzione dell'attività. Nella Codeina, che ha proprietà antitussive, c'è un gruppo metossile (-OCH₃) anche se, per metabolizzazione, viene demetilata, dando quindi origine alla Morfina.
3. **Sostituzione del gruppo idrossilico (-OH) in posizione 3 con un gruppo (-OCOCH₃):** diventa un profarmaco e l'attività diminuisce.
4. **Sostituzione del gruppo idrossilico (-OH) in posizione 6 con un gruppo metossile (-OCH₃):** aumenta l'attività, perché aumentando in lipofilia in quella parte nucleare avrà maggiori interazioni con la controparte recettoriale.
5. **Sostituzione del gruppo idrossilico (-OH) in posizione 6 con un gruppo (-OCOCH₃):** la funzione esterea riduce la polarità e aumenta la lipofilia.
6. **Sostituzione del gruppo idrossilico (-OH) in posizione 6 con un gruppo carbonilico (C=O):** comporta una riduzione dell'attività. Se c'è un gruppo idrossilico (-OH) nella struttura, ci sarà un carbonio ibridato sp₃; se invece si inserisce un gruppo carbonilico (C=O) nella struttura, ci sarà un carbonio ibridato sp₂. Si ottiene così una zona di planarità, dove il gruppo carbonilico (C=O) si pone in modo coplanare rispetto al resto dell'anello, ma urta vicino alle pareti dei recettori provocando il mancato accomodamento della Morfina sul sito recettoriale.
7. **Riducendo il doppio legame in posizione 7 e 8:** si riduce anche, ma di poco, la planarità e aumenta l'attività e la lipofilia. In queste condizioni, il gruppo carbonilico (C=O) tende a proiettarsi leggermente più verso il basso, formando dei legami idrogeno con la controparte recettoriale. Ciò comporta un aumento dell'attività.
8. **La presenza di un gruppo idrossilico (-OH) in posizione 14β:** determina un aumento dell'affinità perché il gruppo idrossilico (-OH) in 14β va a mimare un carbonile del legame peptidico della glicina. Però, mentre il carbonile della glicina non crea grosse interazioni, il gruppo idrossilico (-OH) può formare un ulteriore legame a idrogeno che stabilizza il complesso recettore-ligando, aumentando l'affinità.

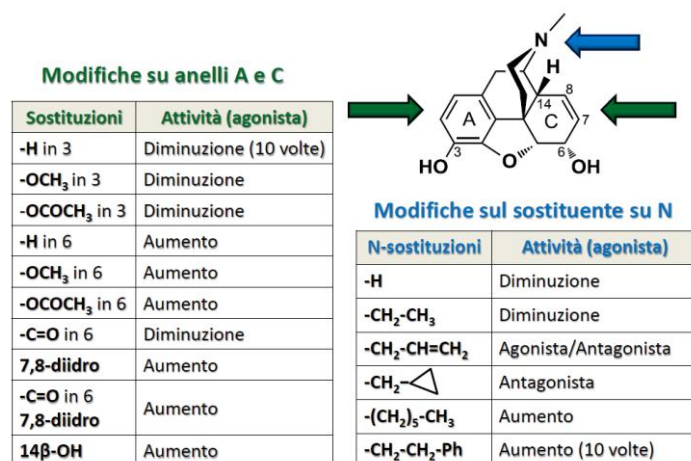


Figura 21 - Morfina: relazioni struttura-attività

A questo punto è necessario considerare anche le possibili sostituzioni sull'azoto: nell'encefalina, l'azoto è rappresentato da un gruppo amminico (-NH₂) che viene protonato (-NH₃⁺); nella Morfina, invece, l'azoto è metilato (NCH₃). La Morfina è un'ammina alifatica terziaria, mentre l'encefalina è un'ammina primaria. La Morfina, quindi, si protona più facilmente dell'encefalina; d'altra parte, più l'azoto è protonato, più si trova nella forma bioattiva. Si possono, pertanto, apportare delle variazioni all'azoto con i seguenti risultati:

- L'eliminazione del gruppo metilico (-CH₃)** produce la Normorfina, la cui attività diminuisce a causa della minore basicità dell'azoto, poichè si passa da un'ammina terziaria a un'ammina secondaria alifatica. Una minore protonazione comporta una minore interazione con il recettore.
- L'inserimento di un gruppo etilico (-CH₂CH₃)** comporta una diminuzione di attività. Questa diminuzione non è dovuta a un fenomeno di minore protonazione (in quanto la molecola è un'ammina terziaria alifatica), ma a un ingombro sterico indotto dal sostituito che è responsabile di un minore accomodamento nel sito recettoriale.
- L'inserimento di una catena di tipo allilico (-CH₂CH=CH₂)** porta a una modulazione di tipo agonismo/antagonismo. La molecola diventa un antagonista poichè il recettore è occupato, ma non attivato. A causa dell'ingombro sterico sull'azoto mediato da questo sostituito, la molecola sarà costretta a flettersi per allontanare il gruppo idrossilico (-OH) tirosinico dall'(NH₃⁺) della lisina, variando così le distanze farmacoforiche. Per questa ragione, il recettore rimane occupato, ma non viene attivato.
- L'inserimento di un sostituito di natura rigida come un metilenciclopipile** produce la stessa situazione del punto precedente.
- L'inserimento di un -(CH₂)₅-(CH₃)** comporta un aumento dell'attività aumentando molto la lipofilia della molecola.

Si può concludere che la sostituzione sull'azoto può determinare l'agonismo e l'antagonismo, ossia può determinare un accomodamento ottimale se, legato all'azoto, c'è un carbonio sp³ non ingombro; al contrario, si svilupperà un accomodamento non ottimale se, legato all'azoto, c'è un carbonio sp³ ingombro rigidamente. Ciò significa che, per accomodare un azoto ingombro rigidamente, si verificano degli spostamenti o degli accomodamenti tali da indurre il gruppo idrossilico (-OH) tirosinico a portarsi a una distanza non proficua per formare quel legame a idrogeno, che è il responsabile dell'attivazione del recettore.

A seguire alcuni derivati agonisti (figure 22 e 23):

- **Diidromorfina:** più attiva rispetto alla Morfina perché è stato ridotto l'ingombro sterico ed è stata donata alla molecola una maggiore flessibilità per la riduzione del doppio legame.
- **Diidromorfinone:** ancora più attivo rispetto alla Diidromorfina perché è stato non solo ridotto l'ingombro sterico, ma anche la rigidità molecolare; è stata poi aumentata la lipofilia con l'inserzione di un gruppo carbonilico ($C=O$).
- **N-feniletil-Morfina:** è più attiva perché il sostituito legato all'azoto determina un maggior legame con le proteine plasmatiche.
- **Diidrocodeina:** diventa un agonista nel momento in cui viene trasformato in Diidromorfina per demetilazione del gruppo metossile ($-OCH_3$).
- **Idrocodone:** è un agonista nel momento in cui viene trasformato in idromorfone per metabolizzazione del gruppo metossile ($-OCH_3$).
- **Normorfina:** è un agonista di intensità minore perché la basicità dell'azoto è ridotta in quanto trasformata da ammina terziaria ad ammina secondaria.
- **Oximorfone:** è più attivo perché è stato ridotto il doppio legame, ossidato il gruppo idrossilico ($-OH$) in posizione 6 e aggiunto il gruppo ($-OH$) in posizione 14 β che determina una maggiore affinità per i recettori.
- **Oxicodone:** è attivo dopo demetilazione.
- **Metopone:** ha un'attività più o meno comparabile a quella della Morfina ed è più lipofilo perché c'è un gruppo metilico ($-CH_3$) fuori dalla porzione farmacoforica.
- **Eroina:** la 3,6-diacetilmorfina che, dal punto di vista farmacocinetico, è molto più lipofila rispetto alla Morfina, supera meglio la barriera ematoencefalica (BEE) e viene desacetilata selettivamente prima in posizione 3 e poi in posizione 6; l'Eroina è 500 volte più potente rispetto alla Morfina per una questione di natura farmacocinetica (e non di natura farmacodinamica).

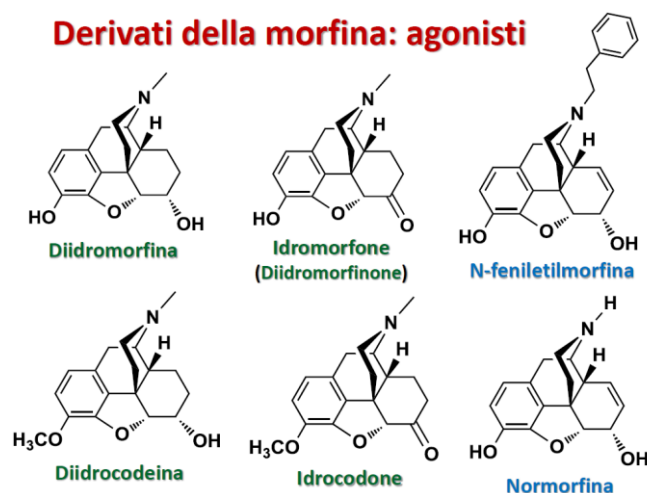


Figura 22 - Derivati della morfina: agonisti

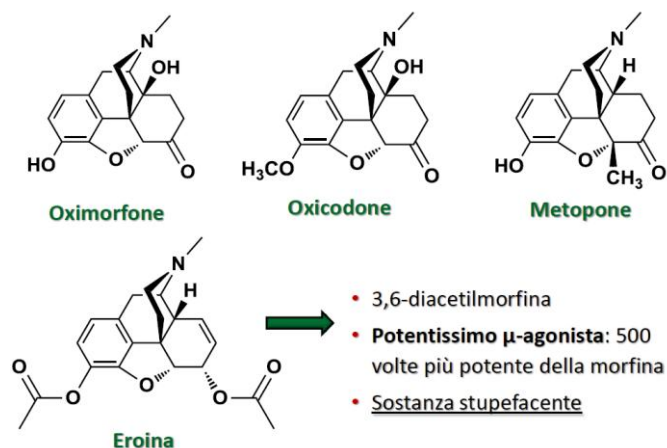
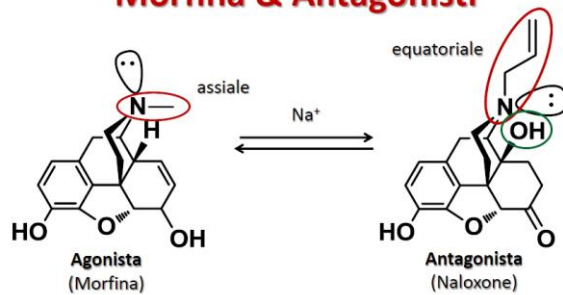


Figura 23 - Derivati della morfina: agonisti

A seguire, nelle figure 24, 25 e 26, alcuni derivati antagonisti.

Morfina & Antagonisti



- Sostituenti ingombranti e/o conformazionalmente costretti si dispongono obbligatoriamente in configurazione **equatoriale**.
- Il farmaco si accomoda nel recettore senza attivarlo → **ANTAGONISTA**.
- Il **14 β -OH** aumenta notevolmente l'affinità recettoriale.

Figura 24 - Morfina e antagonisti

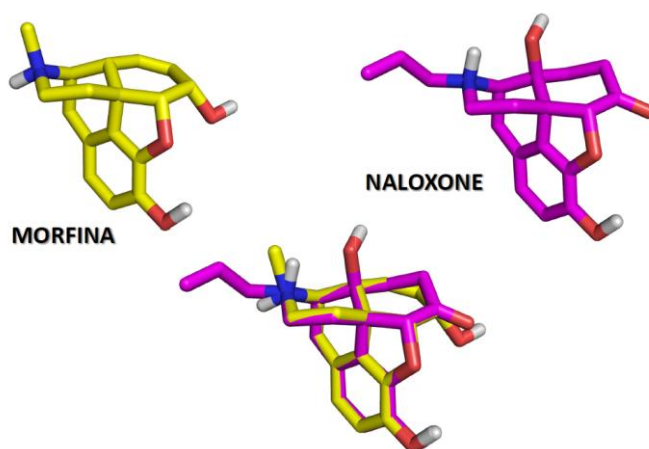


Figura 25 - Morfina e nalossone: strutture 3D

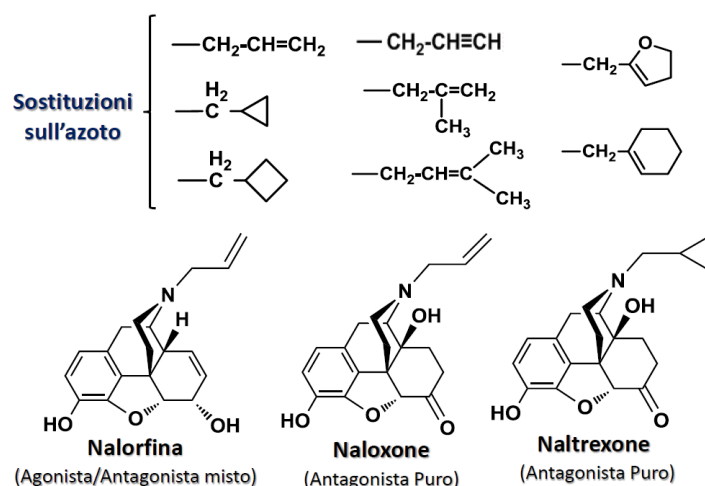


Figura 26 - Antagonisti Morfina

Per comprendere l'antagonismo recettoriale è importante considerare la posizione del sostituito sull'azoto (assiale/equatoriale). Un sostituito in posizione equatoriale favorisce l'attività antagonista. Se, per esempio, il sostituito è un gruppo metilico ($-\text{CH}_3$) con poco ingombro sterico, questo gruppo, sebbene la posizione termodinamicamente più stabile sia quella equatoriale, può porsi sia in posizione assiale che equatoriale. Quando il gruppo metilico ($-\text{CH}_3$) si trova nella meno favorevole posizione assiale si ha un piccolo incremento di contenuto energetico, recuperato nel momento in cui avviene l'interazione con il recettore. Quando, invece, il sostituito diventa più grande, esso non potrà più porsi in posizione assiale perché le interazioni 1,3-diassiale diventano energeticamente sfavorite e il sostituito si troverà necessariamente in posizione equatoriale, trasformando la molecola in antagonista. Inoltre, inserendo anche un gruppo idrossilico ($-\text{OH}$) in posizione 14β , la posizione equatoriale del sostituito sull'azoto è costretta; il sostituito dovrà, dunque, porsi in posizione equatoriale e la molecola si comporterà maggiormente da antagonista. È chiaro che se il gruppo idrossilico ($-\text{OH}$) aumenta l'affinità recettoriale, l'antagonista non potrà fare a meno della presenza di questo gruppo in questa posizione. Motivo per cui i sostituenti sull'azoto rigidi, come l'allile o il ciclopropilmetile, danno l'agonismo e l'antagonismo, cioè fungono da agonisti parziali; ma se a questo si aggiunge in posizione 14 il gruppo idrossilico ($-\text{OH}$), i sostituenti rigidi sull'azoto trasformano la molecola in un antagonista puro, anche perché il gruppo idrossilico ($-\text{OH}$) rappresenta un ulteriore punto di aggancio.

Considerando i recettori μ , κ e δ si può notare che il posizionamento di un farmaco con un sostituito rigido sull'azoto e con il gruppo idrossilico ($-\text{OH}$) in posizione 14β varia: nel recettore μ determina *clash* sterico con l'elica recettoriale e il posizionamento della molecola richiede una flessione che induce una variazione delle distanze farmacoforiche per l'allontanamento del gruppo idrossilico ($-\text{OH}$) tirosinico dal punto di interazione (figura 27).

Nel recettore κ il sostituito rigido dell'azoto non determina *clash* sterico e non altera la posizione del gruppo idrossilico ($-\text{OH}$) nei confronti della controparte recettoriale. Pertanto, uno stesso composto può essere antagonista nel recettore μ e agonista nel recettore κ . Il risultato è un agonismo-antagonismo, ovvero un agonismo parziale di tipo funzionale.

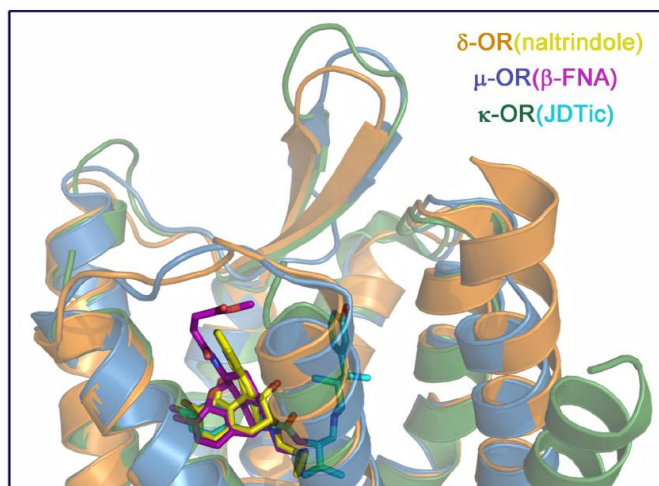


Figura 27 - Sovrapposizione dei recettori oppioidi in complesso con antagonisti

14.7 DERIVATI ORIPAVINICI

A partire dalla Tebaina contenuta nel lattice delle capsule immature di *Papaverum Somniferum* sono stati sintetizzati altri derivati chiamati *oripavinici*. L'**Oripavina**, infatti, non è altro che un derivato della metabolizzazione della Tebaina. Questa molecola presenta in posizione 3 un gruppo idrossilico (-OH), motivo per cui ha attività analgesica (figura 28 e 29).

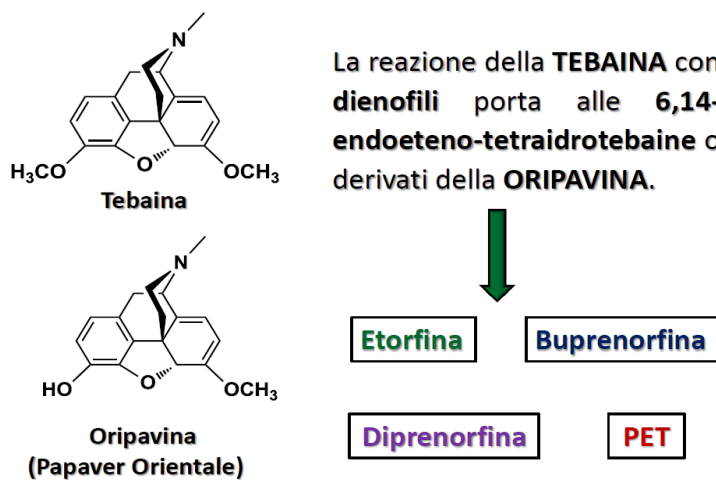
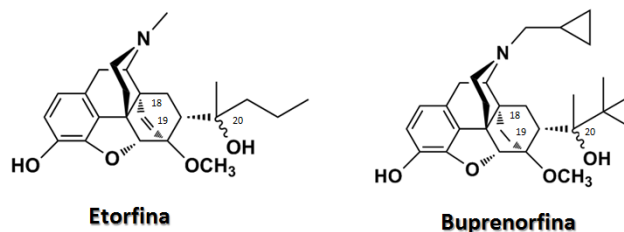


Figura 28 - Derivati oripavinici



- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Analgesico 1000-10000 volte più potente della morfina • Rapporto attività 20R/20S \approx 50 • Non utilizzato in clinica • Uso veterinario: immobilizzare grandi animali | <ul style="list-style-type: none"> • Potenza 20-30 volte superiore alla morfina • Isomero 20R: antagonista μ; isomero 20S: agonista κ • Riduce i sintomi di astinenza dei tossicodipendenti |
|---|---|

Figura 29 - Derivati oripavinici

Tutti i derivati oripavinici sono il risultato di una reazione tra la Tebaina e un dienofilo attivato, conosciuta anche come *reazione di Diels-Alder* (figura 30).

La Tebaina è un diene coniugato (doppi legami in posizioni 6-7 e 8-14) che, in presenza di un dienofilo attivato come il metilvinilchetone, subisce uno spostamento concertato di elettroni. Questo spostamento porta alla formazione di un addotto, dove il metilvinilchetone entra a far parte di un nuovo ciclo a 6 atomi di carbonio sulla struttura della Tebaina. Il carbonile del metilvinilchetone rende povero di elettroni il carbonio in β , in quanto l'ossigeno supporta una carica δ generata dalla delocalizzazione del doppio legame in α - β .

Sul carbonio in β del metilvinilchetone si forma quindi una carica δ^+ che richiama il doppietto elettronico del doppio legame in posizione 8-14 della Tebaina. A questo punto, il doppio legame in posizione 6-7 della Tebaina si sposta in posizione 7-8, rendendo parzialmente positivo (δ^+) il carbonio in posizione 6, il quale è attaccato dal doppietto elettronico del metilvinilchetone. Mediante questo movimento concertato di elettroni si forma l'addotto tebainico con la formazione di un nuovo ciclo. In seguito, il chetone, che ora si trova in posizione 7, trattato con un reattivo di Grignard (bromuro di propil-magnesio) è convertito ad alcol terziario: il composto ottenuto, trattato con idrossido di potassio a caldo, subisce l'idrolisi del gruppo metossile ($-\text{OCH}_3$) in posizione 3 a gruppo idrossilico ($-\text{OH}$). Dalla reazione si ottiene l'Etorfina, la quale possiede un centro chirale di nuova formazione in posizione 1' (corrispondente al carbonio in posizione 20 dell'addotto tebainico). L'**Etorfina**, come tutti i derivati oripavinici, differisce della Morfina per l'estensione della molecola a partire dal carbonio in posizione 7. L'Etorfina non è tuttavia utilizzata per scopi terapeutici poiché è dalle 1000 alle 10000 volte più potente della Morfina, la cui dose media è di 10-20 mg. In altre parole, se la dose media della Morfina è di 10-20 mg, questa quantità nel caso dell'Etorfina andrebbe divisa per 1000-10000. Per tale motivo, volendo somministrare l'Etorfina senza rischiare di evocare effetti tossici, sarebbe necessario utilizzare delle quantità molto piccole con le quali il rischio di errore nelle operazioni di pesatura sarebbe troppo elevato. L'Etorfina, pertanto, è attualmente adoperata solo per immobilizzare i pachidermi.

PER SAPERNE DI PIÙ
La reazione di Diels-Alder

La reazione di Diels-Alder è una reazione chimica di cicloaddizione tra un diene coniugato e un alchene recante gruppi elettron-attrattori, chiamato *dienofilo*. I prodotti di reazione sono cicloeseni sostituiti. Il nome di questa reazione viene dai chimici tedeschi Otto Diels e Kurt Alder, premi Nobel nel 1950.

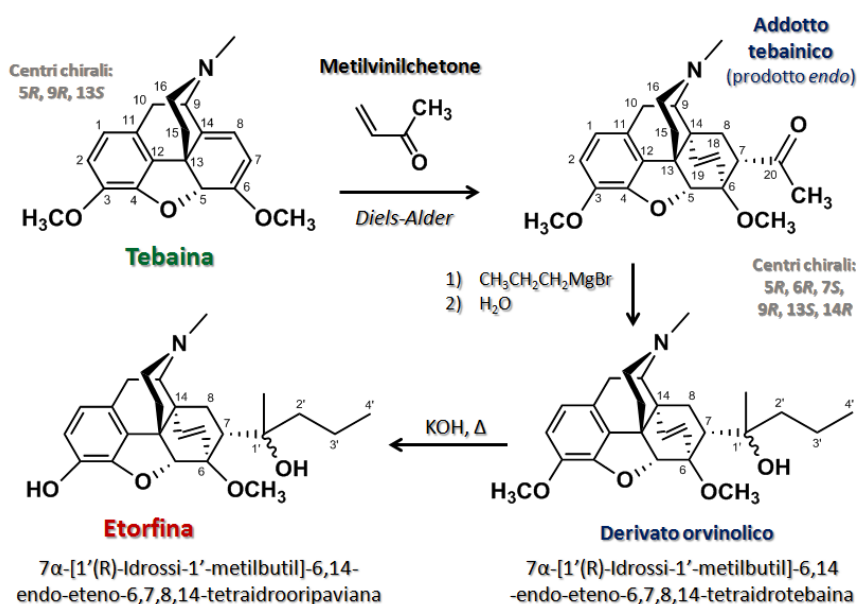


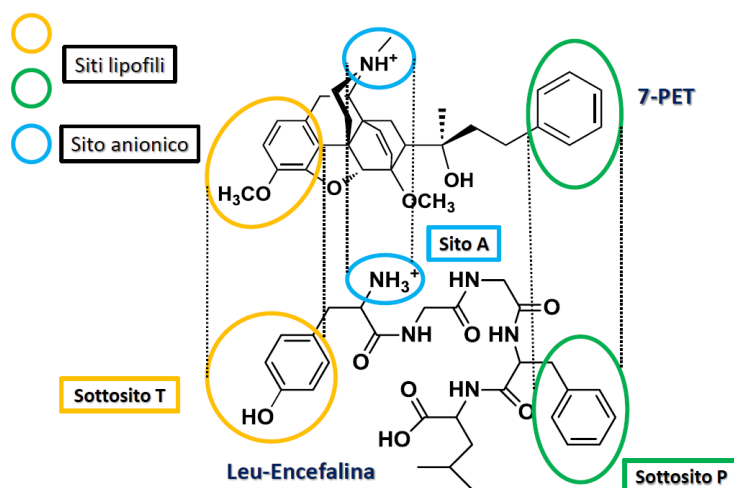
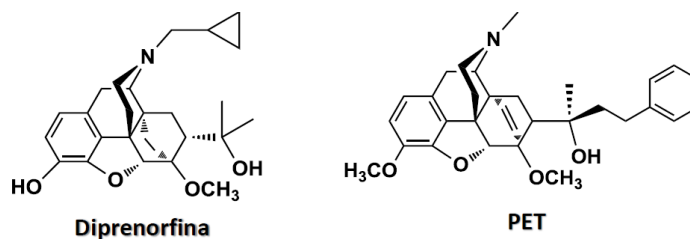
Figura 30 - Sintesi Etorfina

L'attività così potente dell'Etorfina si spiega con lo sviluppo della molecola verso una occupazione maggiore del sito che accoglie il ligando endogeno (sottosito P). Del resto, l'accomodamento dell'Etorfina sul recettore è sempre più simile a quello dell'encefalina. Nell'Etorfina è presente un centro chirale in posizione 1'. L'attività dell'enantiomero 1'S è quasi identica a quella del 1'R (rapporto eudismico = 50). Si noti, inoltre, che sull'azoto in posizione 17, l'Etorfina presenta un metile speculare a quello della Morfina.

Analogamente, usando al posto del bromuro di propil-magnesio un altro reattivo di Grignard, con un gruppo alchilico diverso, si ottengono i seguenti altri derivati oripavinici:

- La **Buprenorfina**, a differenza dell'Etorfina, presenta sull'azoto in posizione 17 un metilenciclopropile, motivo per cui è un'agonista k e antagonista μ . Questa molecola risulta essere 20-30 volte più potente della Morfina, ma presentando un agonismo/antagonismo, è utilizzata in terapia per la riduzione dei sintomi di astinenza nei tossicodipendenti (si veda figura 29).
- La **Diprenorfina** ha lo stesso utilizzo clinico della Buprenorfina, ma rispetto a essa ha uno sviluppo laterale sul carbonio in posizione 7 più ridotto, per tale ragione è un po' meno lipofila. La Diprenorfina è un antagonista 5 volte più attivo del naloxone e 100 volte più potente della nalorfina. Questo comportamento si spiega per lo sviluppo spaziale laterale tale da mimare meglio l'encefalina (figura 32).
- Il **PET**, come l'Etorfina, non è utilizzato nella pratica clinica. Lo sviluppo laterale in posizione 7 di questa molecola che termina con un fenile, mima la fenilalanina in posizione 4 delle encefaline e lo rende 300 volte più potente della Morfina. Non a caso, sovrapponendo la Morfina sul PET si constaterà lo sviluppo di quest'ultimo nella direzione della fenilalanina del peptide endogeno: il PET è un agonista puro, mentre la Morfina occupa solo un piccolo spazio nel recettore (figure 31 e 32).

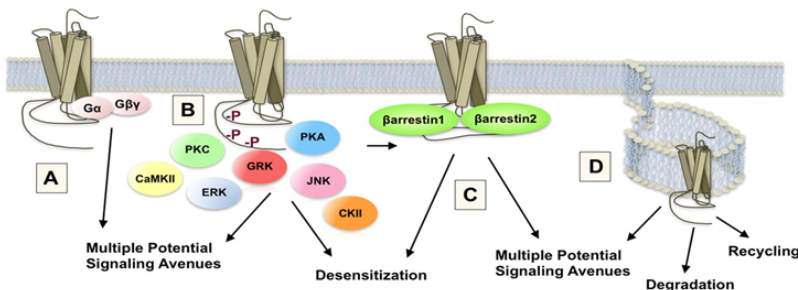
A partire da queste considerazioni e nel tentativo di separare l'attività analgesica da quella tossicomaniaca sono state tentate delle semplificazioni molecolari per ottenere dei composti attivi più facili da sintetizzare. Questi composti saranno descritti nei prossimi paragrafi.

Figura 31 - Oripavini/ recettore μ : modello di interazione

- **Agonista-Antagonista** ~100 volte più potente della Nalorfina;
- Usata per il recupero clinico di tossicodipendenti
- Analgesico ~300 volte più potente della Morfina
- Non utilizzato in clinica
- Uso veterinario: immobilizzazione di grandi animali

Figura 32 - Derivati oripavini

- Le β -arrestine regolano i recettori μ in diversi modi:
 - Dopo la fosforilazione del recettore, le β -arrestine si legano al MOR impedendo alla proteina G l'accesso alla porzione intracellulare. Questo determina desensibilizzazione del recettore, anche in presenza dell'agonista.
 - Le β -arrestine legate al recettore μ possono promuovere l'endocitosi, il reclutamento da parte delle ubiquitin-ligase E3 e la conseguente degradazione del recettore.
- La morfina, invece, non promuovendo il reclutamento della β -arrestine 2, provoca una risposta al trattamento maggiore di quella che ci si sarebbe aspettata in base alle dimensioni molecolari. Infatti la morfina non occupando tutto il recettore dovrebbe dare una risposta di minore intensità simile a quella di un agonista parziale.

Figura 33 - Morfina e β -arrestina

14.8 MORFINANI

I Morfinani sono derivati della Morfina privi dell'anello E e con l'anello C saturo e non sostituito. Di fatto, le variazioni apportate sono: l'eliminazione del ponte ossigenato, l'eliminazione del gruppo idrossilico (-OH) in posizione 6 e del doppio legame in posizione 7 e 8, mantenendo i 3 centri chirali con configurazioni 9R, 13S e 14R (figure 33, 34, 35 e 36).

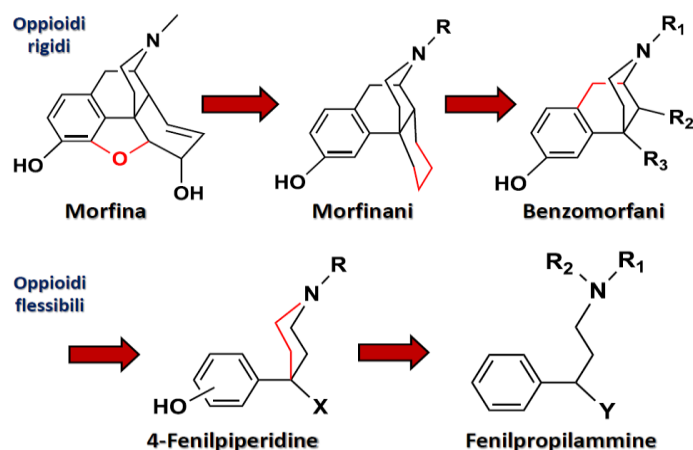


Figura 33 - Morfina: semplificazioni molecolari

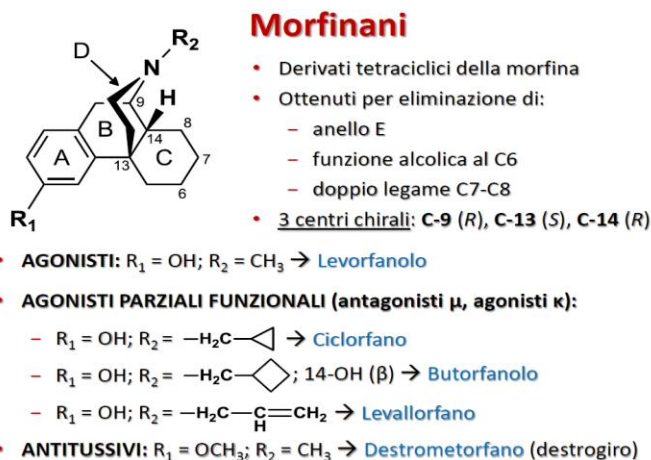


Figura 34 - Morfinani

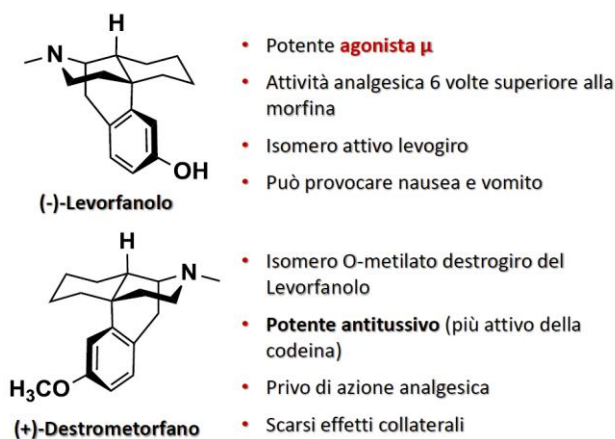


Figura 35 - Morfinani: agonisti

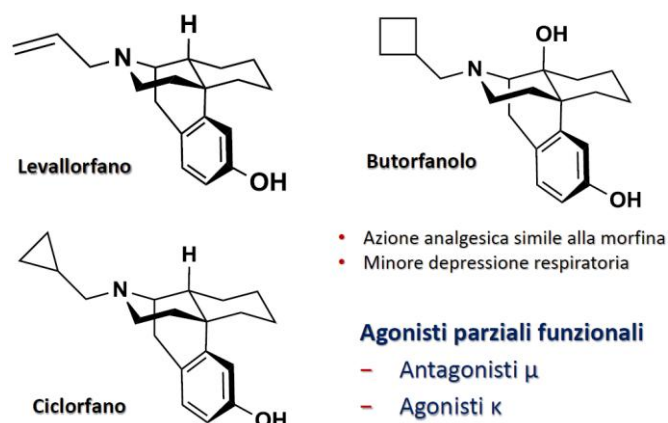


Figura 36 - Morfinani: agonisti parziali

14.9 BENZOMORFANI

I Benzomorfanoni sono derivati della Morfina privi sia dell'anello E sia dell'anello C. Sulle posizioni 9 e 5 si trovano i sostituenti R_2 e R_3 , che sono dei gruppi metilici. A seconda dei sostituenti dell'azoto si avranno diversi derivati (figure 37, 38 e 39).

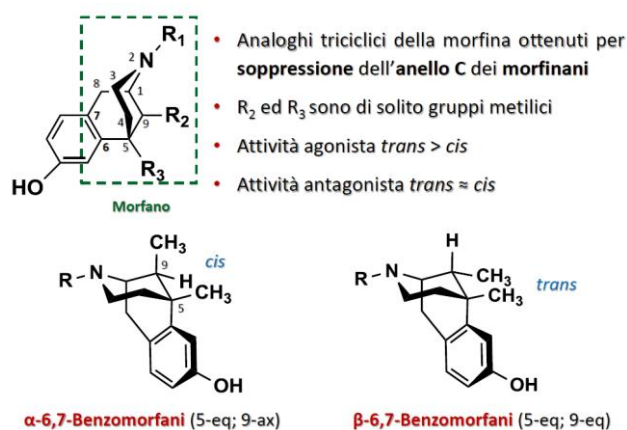
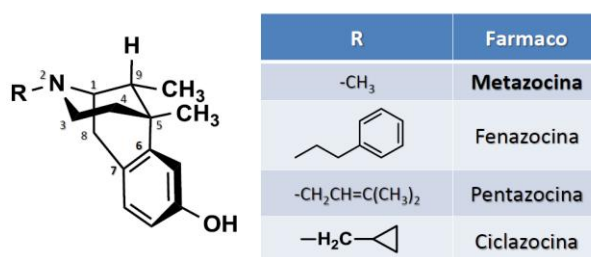


Figura 37 - Benzomorfanoni



- -OH fenolico: \downarrow attività per eliminazione, spostamento o sostituzione
- 5-CH₃: fondamentale per l'attività. Il gruppo in 9 può essere in α o β .
- N-R: Modificando R si passa da agonisti ad antagonisti
- Isomeri attivi levogiri

Figura 38 - Benzomorfanoni: SAR

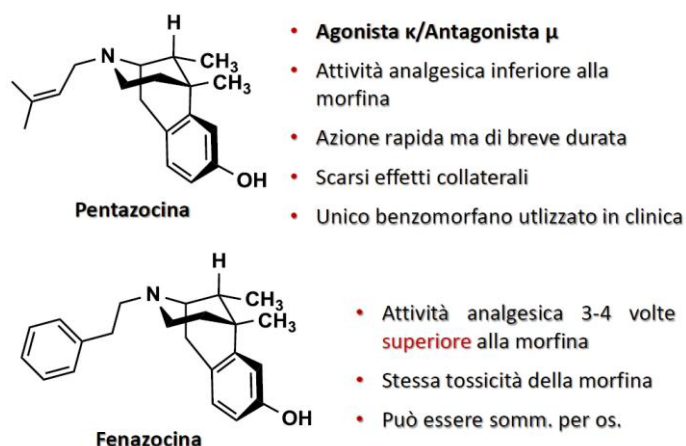


Figura 39 - Benzomorfan

14.10 4-FENILPIPERIDINE

Le 4-fenilpiperidine sono derivati della Morfina in cui si conserva solo l'anello A e l'anello D del capostipite. Dal momento che i due anelli sono collegati dalla presenza di un carbonio quaternario essi possono trovarsi in due conformazioni con distanze farmacoforiche diverse (figura 40), tra il centroide dell'anello aromatico e l'azoto protonabile.

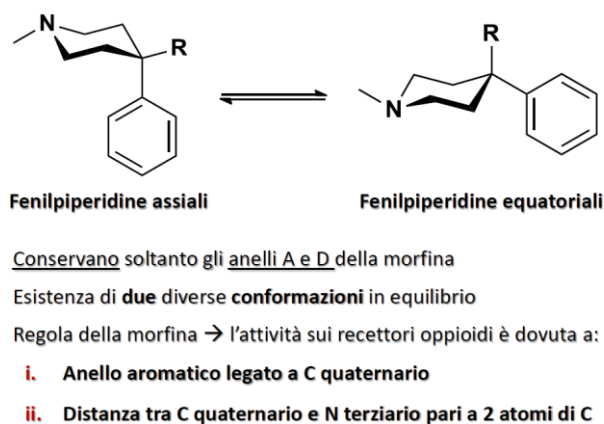
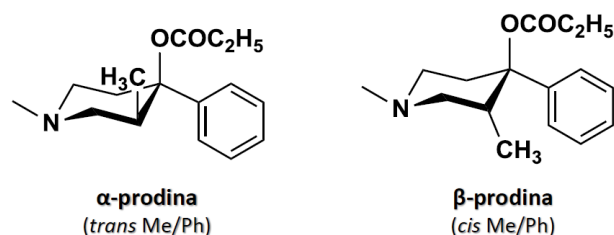


Figura 40 - 4-Fenilpiperidine

La conformazione energeticamente favorita è quella equatoriale quando i due anelli si trovano alla massima distanza tra loro, distanza che non è quella farmacoforica. Affinché avvenga l'interazione con il recettore, la fenilpiperidina dovrà trovarsi in conformazione assiale. È ipotizzabile che prima di legarsi al recettore, la fenilpiperidina si trovi in posizione equatoriale. Nel momento in cui essa si avvicina al recettore, si trasforma, seppur con un maggiore contenuto energetico, in posizione assiale. La variazione energetica della molecola è consentita dal legame tra recettore e molecola, legame che rilascia un'energia tale da modificare la conformazione da equatoriale ad assiale.

**Relazioni struttura-attività:**

1. Sostituzioni sull'anello aromatico (con eccezione del 3-OH e 2-CH₃):
↓ attività
2. Inversione del gruppo estereo: ↑ attività
3. Spostamento del gruppo aromatico o del gruppo estereo: attività = 0

Figura 41 - 4-Fenilpiperidine

Tra le 4-fenilpiperidine si ricordano anche l' α -prodina e la β -prodina, chiamate così per il posizionamento reciproco del fenile e del metile: nell' α -prodina in *trans* e nella β -prodina in *cis* (figura 42). Le sostituzioni sull'anello aromatico prevedono, con eccezione di un gruppo idrossilico (-OH) in posizione 3 e di un gruppo metilico (-CH₃) in posizione 2, una diminuzione di attività. Inoltre, le inversioni del gruppo estereo, aumentano l'attività e la stabilizzazione. Lo spostamento del gruppo aromatico e del gruppo estereo su un'altra delle posizioni dell'anello piperidinico annulla, invece, l'attività perché scompaiono le distanze farmacoforiche.

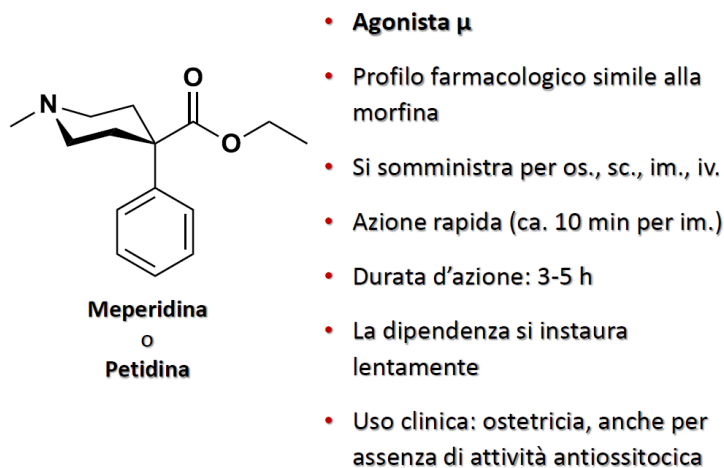
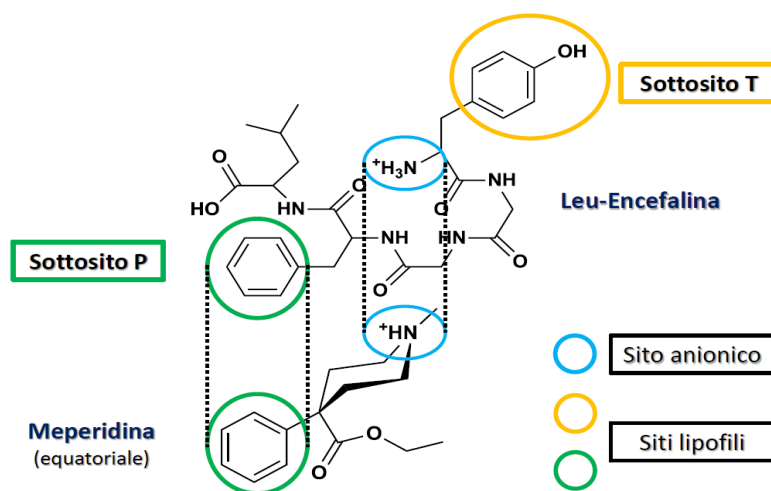
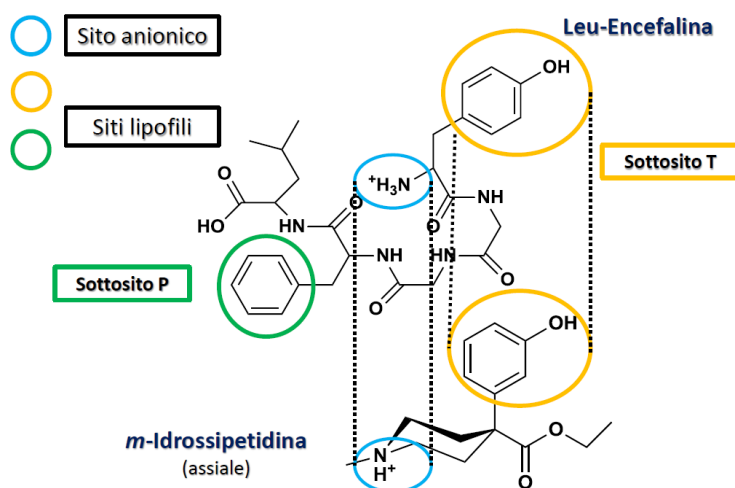


Figura 42 - 4-Fenilpiperidine

La **Meperidina** ha un profilo farmacologico simile alla Morfina (figura 43). Si caratterizza per un'azione rapida, mentre il processo di dipendenza si instaura lentamente. Uno degli aspetti più vantaggiosi dell'utilizzo in terapia di questo farmaco consiste nel fatto che ha un'insorgenza d'azione rapida, circa dieci minuti, e una durata variabile tra le tre e le cinque ore. Inoltre, la funzione esterea aumenta la lipofila permettendo l'attraversamento della BEE con maggiore facilità. Analizzando la struttura chimica della meperidina, si può notare che il gruppo idrossilico (-OH) sull'anello aromatico (vale a dire la posizione 3 della Morfina), responsabile dell'attivazione recettoriale, è assente (figura 44).

Figura 43 - Meperidina/ recettore oppioidi μ Figura 44 - Meperidina/ recettore oppioidi μ

A questo proposito, è possibile fare tre ipotesi:

1. il gruppo idrossilico (-OH) potrebbe essere inserito dopo la metabolizzazione;
2. il sottosito recettoriale P che ospita la fenilalanina del ligando endogeno, potrebbe accomodare l'anello aromatico della Meperidina prima dell'idrossilazione;
3. le reazioni di metabolizzazione e di ossidrilazione avvengono lentamente, per cui può capitare di avere la concomitante presenza della forma ossidrilata e di quella non ossidrilata: la prima nel sottosito T e la seconda nel sottosito P, che occupano il recettore in modo più efficace rispetto alla Morfina (figura 44).

Le 4-fenilpiperidine comprendono anche il **Bemidone** e il **Chetobemidone** che mantengono entrambi il gruppo idrossilico (-OH) sull'anello aromatico e il carbonio quaternario (figura 45). Il Bemidone è caratterizzato da una funzione esterea ed è più attivo della Meperidina; il chetobemidone, invece, ha una funzione chetonica e un'attività paragonabile a quella della Morfina.

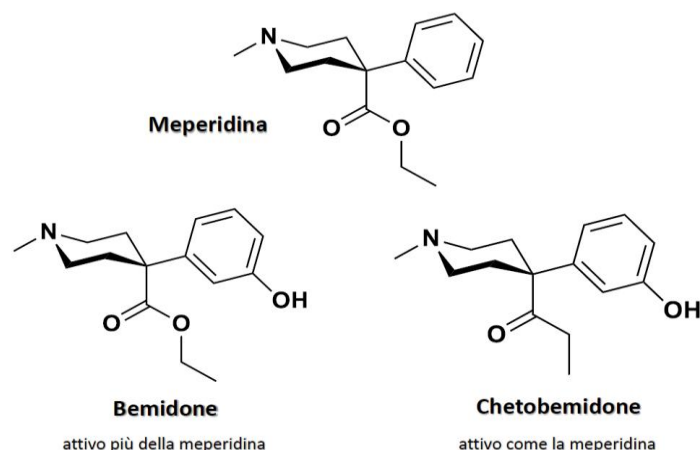


Figura 45 - 4-fenilpiperidine

È importante sottolineare che i recettori oppioidi si trovano anche nell'intestino, infatti, uno degli effetti collaterali della Morfina è la stipsi. La motilità intestinale, come è noto, è garantita dal Sistema Nervoso Autonomo (SNA) parasimpatico che libera acetilcolina (ACh); se sulla porzione presinaptica del neurone colinergico c'è il recettore degli oppioidi, questo una volta attivato, libera meno ACh e, quindi, riduce la motilità.

Il **Difenossillato** e la **Loperamide** hanno una lipofilia tale da non essere capaci di attraversare la BEE e la barriera spinale e, per tale motivo, agiscono a livello periferico (intestino) (figura 46).

- I **recettori oppioidi μ** sono localizzati anche a livello **intestinale**
- I **peptidi oppioidi riducono fortemente la motilità intestinale**
- Per ottenere farmaci attivi a livello intestinale sono stati sintetizzati composti formati da una porzione oppioide ed una antimuscarinica

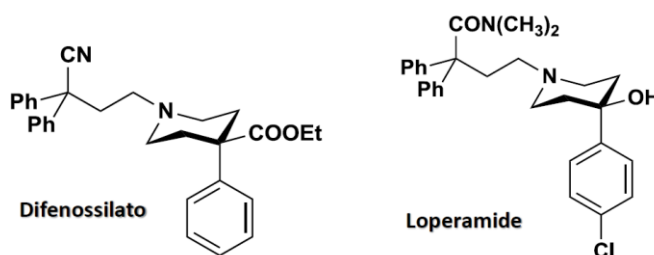


Figura 46 - 4-fenilpiperidine

Il Difenossillato e la Loperamide hanno nella loro struttura una porzione antimuscarinica e una oppioidergica (figura 47). Nell'intestino crasso, infatti, oltre a essere espressi, come già ricordato, i recettori oppioidergici, sono presenti anche recettori muscarinici M1 sui quali è possibile agire, al fine di ridurre la motilità intestinale, con farmaci antagonisti. Per avere l'agonismo sui recettori oppioidi deve esserci un anello aromatico a cui è legato un carbonio quaternario che porta a una certa distanza l'azoto protonato; per avere, invece, un antagonismo muscarinico è necessario un azoto protonato, una catena alifatica che termini con un carbonio quaternario legato a due fenili. In questo modo, una parte della molecola interagirà con i recettori M1 e un'altra con i recettori μ , ottenendo, così, un effetto combinato nel quale un agonismo μ determinerà una diminuzione della liberazione di ACh mentre un antagonismo M1 spazzerà anche l'eventuale ACh presente.

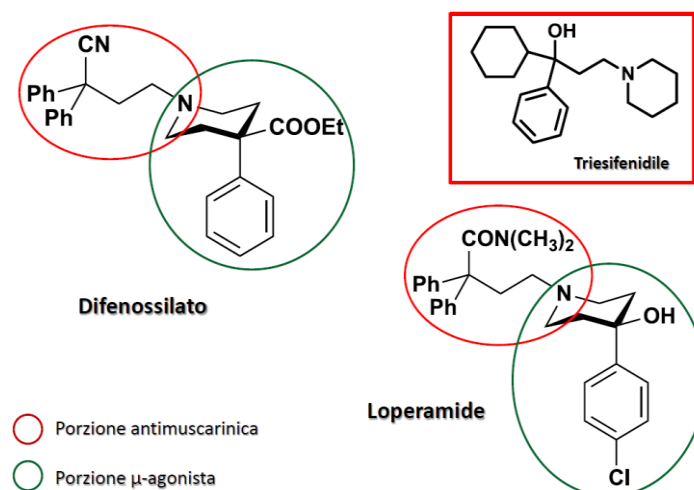


Figura 47 - 4-fenilpiperidine

14.11 PIPERIDINE-4-SOSTITUITE

Le Piperidine-4-sostituite si ottengono per l'aggiunta di un legame con un'azoto sul carbonio quaternario delle fenilpiperidine (figura 48). Appartengono a questa classe il **Fentanile** e il **Sulfentanile**. Queste molecole presentano un'elevata lipofilia che è responsabile della loro rapida insorgenza e breve durata d'azione. Inoltre, sono entrambe agoniste μ e il Sulfentanile è seicento volte più potente della Morfina. Il Fentanile è somministrato sia per via intramuscolare che per via perlinguale. Esiste, infatti, una preparazione in forma di leccalecca che contiene pochi microgrammi del farmaco e che può essere sciolta sotto la lingua in modo da ottenere un più rapido assorbimento capace di "scavalcare" l'effetto di primo passaggio epatico e dare una immediata risposta analgesica.

Esempio

(Nota bene, i valori numerici utilizzati in questo esempio sono di carattere esclusivamente esemplificativo)

Un paziente ha una formazione neoplastica che, spingendo sugli organi circostanti, determina uno stato di dolore che varia in intensità durante le ventiquattro ore. Se l'intensità media del dolore è 10, e può arrivare, nell'arco della giornata, fino a 15, si somministra la Morfina per gestire il dolore cronico di 10 e il Fentanile in forma di leccalecca per gestire il picco di 15. In questo modo, si evita di aumentare le dosi di Morfina e di rischiare gli effetti di tolleranza e dipendenza.

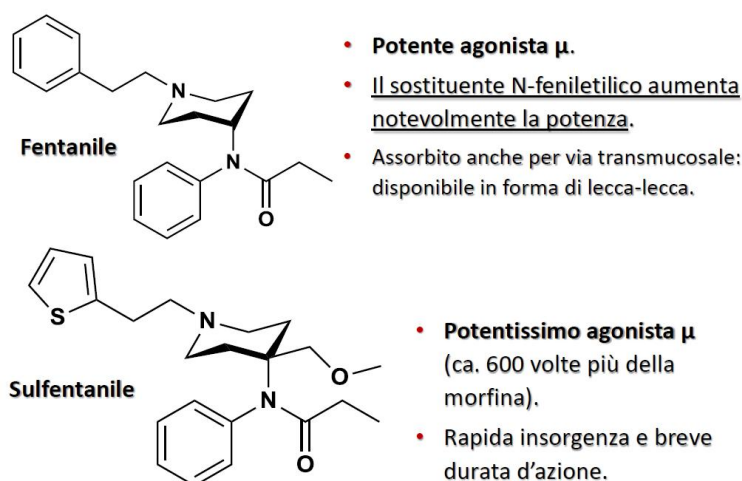


Figura 48 - Piperidine-4-sostituite

Esistono, infine, sostanze analoghe al Fentanile, quali l'**Alfentanil** e il **Remifentanil**. L'Alfentanil ha azione rapida e di breve durata ed è usato nell'anestesia generale; il Remifentanil, invece, ha un'azione ultrabreve (figura 49).

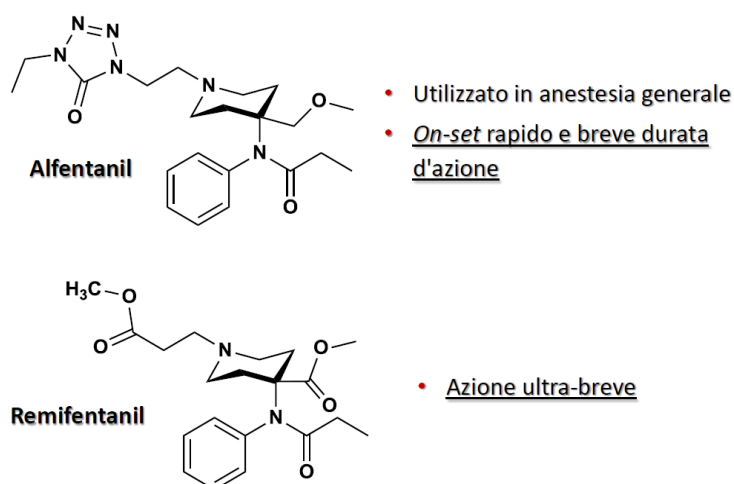
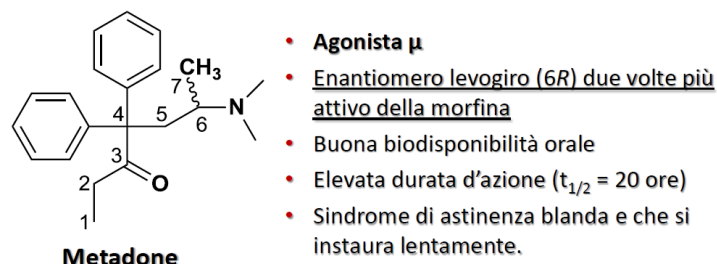


Figura 49 - Piperidine-4-sostituite

14.12 FENILPROPILAMINE

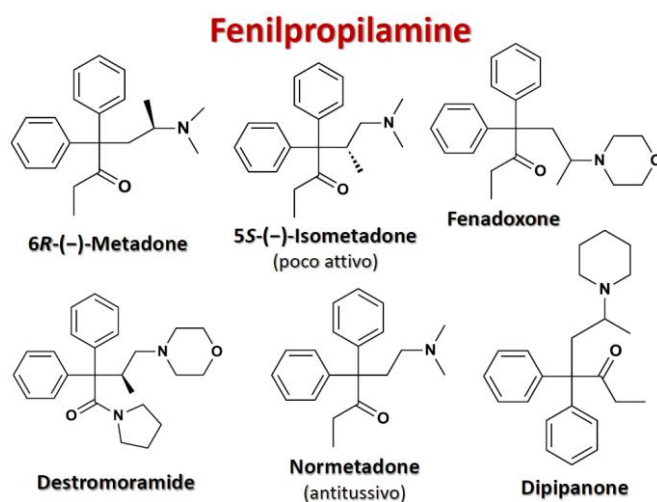
Le fenilpropilamine si ottengono per rottura della molecola ed eliminazione dell'anello piperidinico (figura 50). Il principale esponente di questa classe di farmaci è il **Metadone**. Il Metadone è due volte più attivo della Morfina in quanto molto più lipofilo. Ha, inoltre, una buona biodisponibilità orale poiché presenta un buon assorbimento a livello intestinale e, a differenza della Morfina, ha un'elevata durata d'azione in quanto instaura un forte legame con le proteine plasmatiche. L'enantiomero levogiro del metadone è, infatti, due volte più attivo della Morfina poiché l'azoto è orientato opportunamente. La riduzione del carbonile ne riduce l'attività.

**Relazioni struttura-attività:**

1. Sostituzioni sull'anello aromatico: ↓ attività
2. Modifiche ai sostituenti sull'azoto non variano l'attività
3. Spostamento del metile in 6 in posizione 5: ↓ attività
4. La riduzione del carbonile riduce l'attività

Figura 50 - Fenilpropilamine

Esistono sostanze analoghe al Metadone, quali l'**Isometadone**, il **Normetadone**, il **Propossifene**, il **Destropropossifene**, il **Fenaxodone** (figura 51). L'Isometadone è poco attivo perché il gruppo metilico ($-\text{CH}_3$) è spostato dalla posizione 6 alla posizione 5 perdendo in tal modo la capacità di orientare il punto farmacoforico costituito dall'azoto amminico. Il Fenaxodone ha il gruppo metilico ($-\text{CH}_3$) in α , ma non ha l'azoto protonabile. Il Normetadone non ha gruppo metilico ($-\text{CH}_3$), è un antitussivo e perde l'attività sui recettori μ .

*Figura 51 - Fenilpropilamine*

Il Propossifene e il Destropropossifene si ottengono per sostituzione della funzione chetonica con una funzione esterea e sono deboli agonisti μ (figura 52).

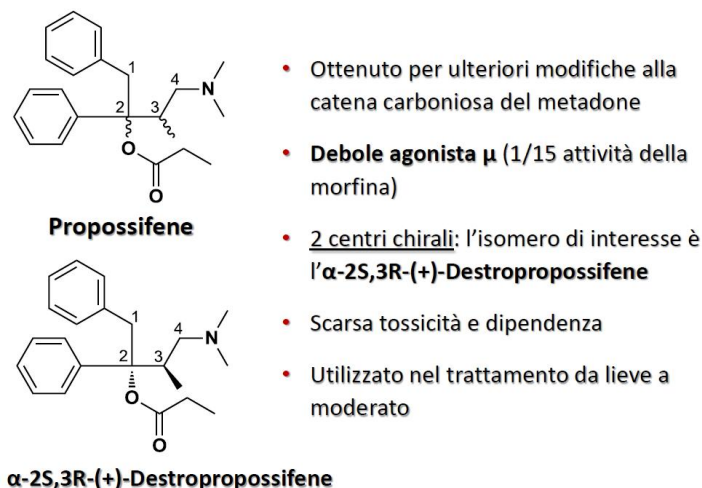


Figura 52 - Fenilpropilamine

14.13 ALTRI ANALGESICI OPIOIDI

Esistono altri analgesici oppioidi quali il **Tramadolo** e **Tapentadolo** (figura 53). Questi due farmaci, soprattutto il Tramadolo, hanno una duplice azione: sono ligandi dei recettori μ , κ e δ e bloccano il *re-uptake* della noradrenalina in quanto si legano al ricaptatore del neurotrasmettitore a livello presinaptico e ne inibiscono il funzionamento. Ciò è dovuto al fatto che la loro struttura riprende quella della noradrenalina, sebbene presentino un maggior ingombro sterico responsabile del mancato funzionamento del ricaptatore. Dalla loro attività consegue un incremento del tono noradrenergico che induce un miglioramento del tono dell'umore che aiuta a sopportare meglio il dolore. Il Tapentadolo è più potente poiché presenta un gruppo idrossilico (-OH) e non deve essere metabolizzato come nel caso del Tramadolo.

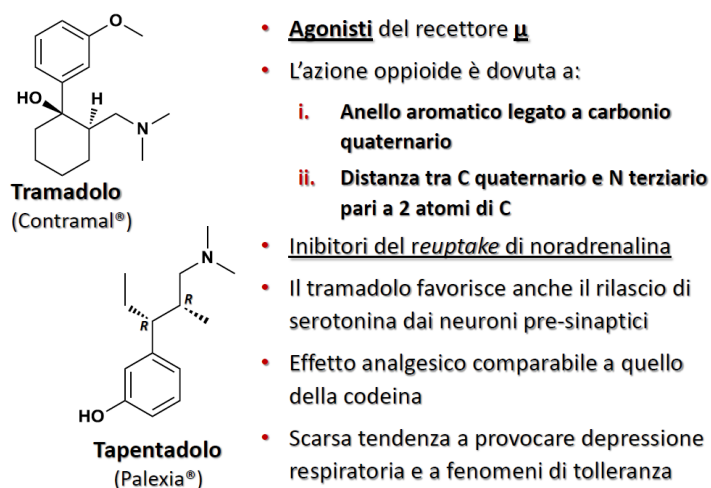


Figura 53 - Altri analgesici oppioidi

14.14 SELETTIVITÀ DEGLI OPIOIDI

La ricerca è sempre stata volta a trovare un farmaco κ selettivo con una elevata attività e che non fosse capace di dare la depressione respiratoria connessa all'attivazione del recettore μ (figure 54, 55 e 56). Del resto, quando non erano noti gli antagonisti Naloxone e Naltrexone, la depressione respiratoria era un problema molto rilevante, anche per le ricadute in termini di tossicità.

Come è stato accennato, nessuno dei farmaci analizzati nei paragrafi precedenti (Etorfina, Fentanile, Levorfanolo, Morfina e Metadone) presenta una selettività per il recettore κ . I recettori μ , κ e δ sono attivati da molecole endogene chiamate encefaline alle quali appartengono anche la dinorfina A e la dinorfina B che hanno una forte selettività per il recettore κ e una minore selettività per il recettore μ . Studiando la sequenza amminoacidica della dinorfina A è possibile notare che ci sono 3 arginine (Arg-Arg-Ile-Arg) assenti negli altri peptidi endogeni. L'arginina ha una catena laterale basica, per cui nella sequenza ci sono due azoti protonati consecutivi, un amminoacido spaziatore, rappresentato dall'isoleucina e un altro azoto protonato.

In virtù di questa sequenza, la dinorfina A interagisce con il *loop* extracellulare 2 del recettore κ , dove sono presenti due cariche negative mediate dal glutammato e dall'aspartato, assenti nel recettore μ e responsabili di questa maggiore affinità per il recettore κ .

Farmaci	μ	δ	κ_1	κ_3
Morfina	+++		+	+
Metadone	+++			
Etorfina	+++	+++	+++	+++
Levorfanolo	+++		NA	+++
Fentanil	+++			
Naloxone	---	-	--	--
Naltrexone	---	-	---	--
Diprenorfina	---	--	---	---
Nalorfina	---		+	+++
Pentazocina	P		++	+

+ Agonista
 - Antagonista
 P Agonista Parziale
 NA Dato inopportuno o inadeguato

Figura 54 - Selettività degli oppioidi

Molecola	Potenza relativa	Rapporto dose iv/os	Durata d'azione (ore)
Morfina	1	1:6	4-5
Idromorfone	6	1:5	4-5
Codeina	0.1	1:2	3-4
Ossicodone	1	Solo os	3-4
Tramadolo	0.3	1:1	3-4
Buprenorfina	30	1:2	6-8
Metadone	4	1:1	8-12
Destropropossifene	0.05	Solo os	6
Meperidina	0.3	1:4	2-3
Fentanil	100	Solo iv	20 min
Remifentanil	100	Solo iv	10 min

Figura 55 - Tabella comparativa degli oppiacei

Farmaci	μ	δ	κ_1	κ_3
[Leu ⁵]-enkephalin	+++	+++		
[Met ⁵]-enkephalin	+++	+++		
β -Endorphin	+++	+++		
Dynorphin A	+		+++	NA
Dynorphin B	+	+	+++	NA
α -Neoendorphin	+	+	+++	NA
β -Neoendorphin	+	+	+++	NA

+ Agonista
 - Antagonista
 P Agonista Parziale
 NA Dato inopportuno o inadeguato

Figura 56 - Selettività dei peptidi oppioidi

Quando il dolore diventa molto elevato, c'è bisogno, fisiologicamente, di ridurre quanto più possibile l'intensità dello stimolo dolorifico, occupando il maggior numero di recettori per gli oppioidi μ , κ , δ , che vengono iperespressi per ridurre la liberazione del mediatore presinaptico. Si assiste a un fenomeno di aggregazione di più recettori encefalinergici, i quali si muovono attraverso la membrana e si posizionano uno vicino all'altro, facilitandone l'occupazione da parte delle encefaline liberate. Questo fenomeno di migrazione recettoriale può essere sfruttato per potenziare l'attività analgesica. È possibile costruire dei ligandi duali capaci di occupare contemporaneamente due recettori, potenziando così l'attività (figure 57, 58, 59 e 60). Per fare questo, bisogna porre i farmacofori a una giusta distanza in modo che si possano legare ai due recettori contemporaneamente. Il farmacoforo può essere, per esempio, importato dalla struttura della Morfina, sostituendo il gruppo idrossilico (-OH), con un gruppo ammidico (-CONH) che, comunque, è in grado di formare legami idrogeno. Si può, inoltre, posizionare una catena alifatica o aromatica che può variare in lunghezza e sarà responsabile della maggiore o minore lipofilia della molecola. Infine, è possibile inserire un gruppo idrossilico (-OH) in posizione 14 β per aumentare l'affinità recettoriale.

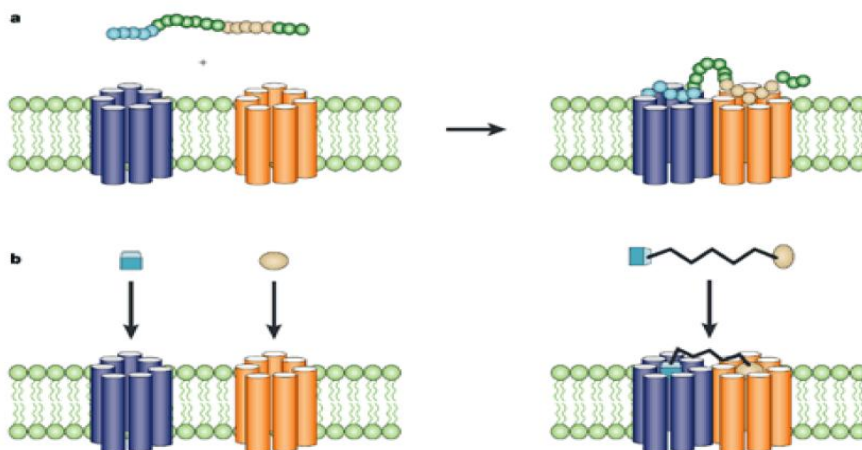


Figura 57 - GPCRs: ligandi bivalenti

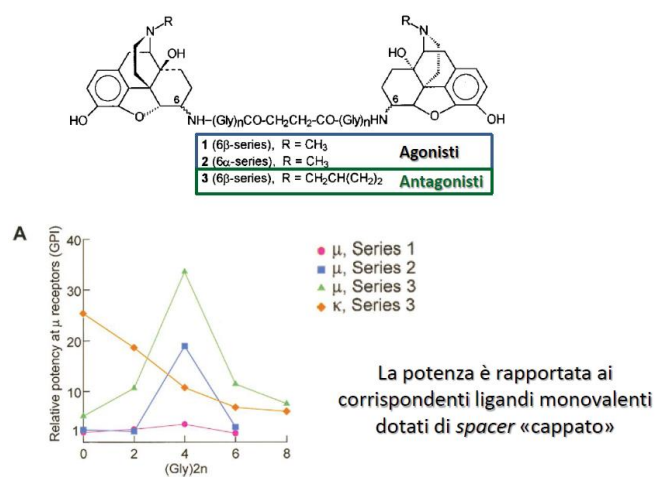
P. S. Portoghese, *J. Med. Chem.* 2001, 44, 2259-2269.

Figura 58 - Oppioidi: ligandi bivalenti

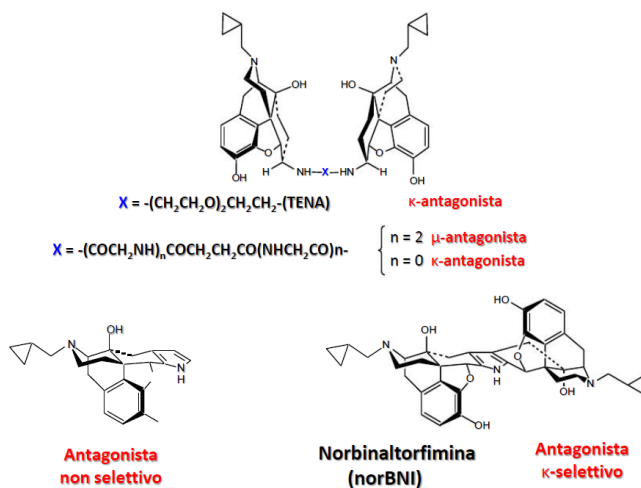


Figura 59 - Oppioidi: ligandi bivalenti

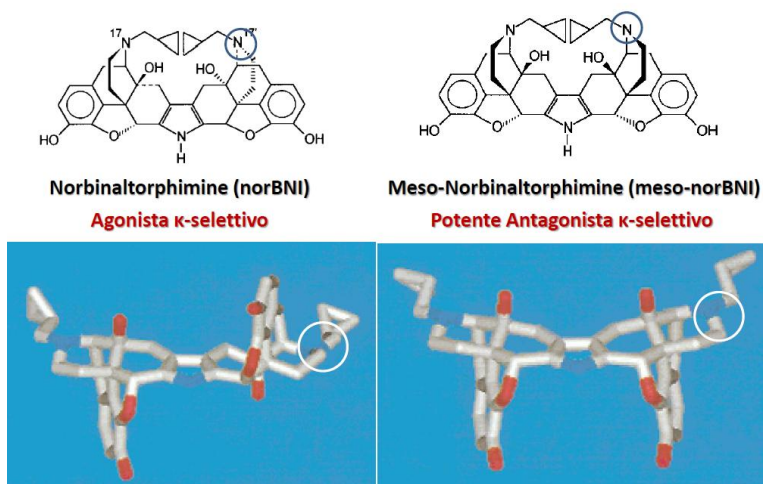
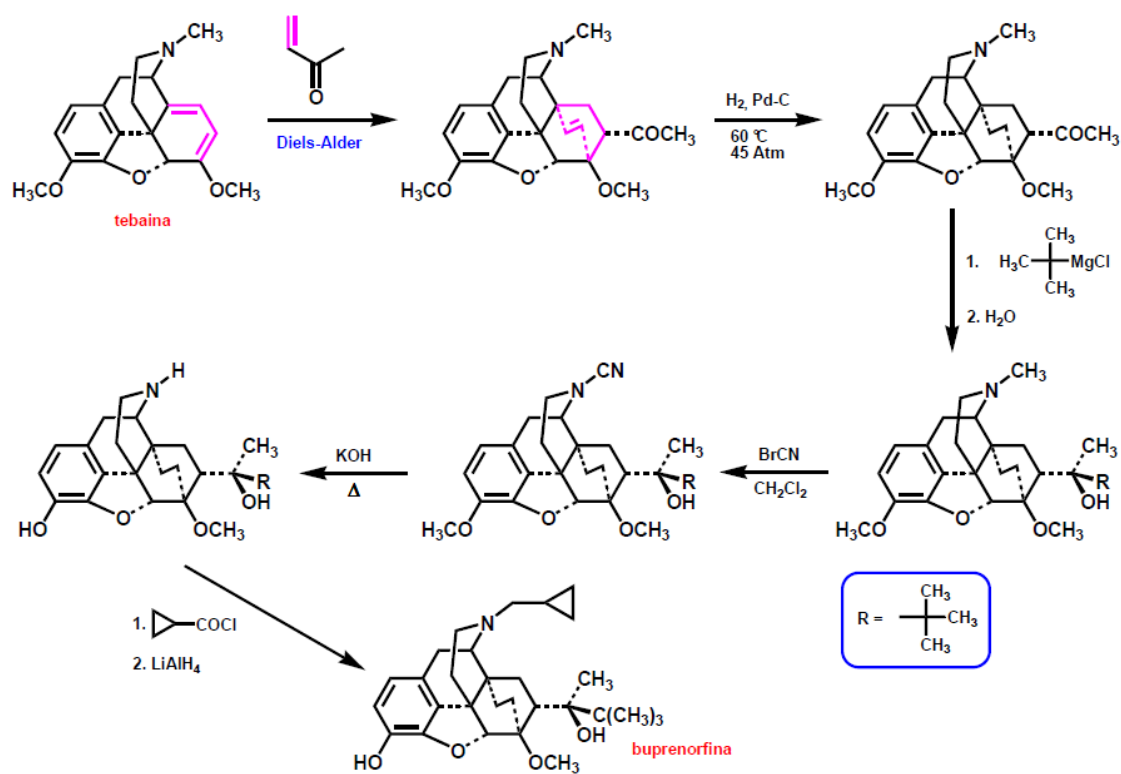


Figura 60 - Sviluppo di ligandi bivalenti κ-selettivi

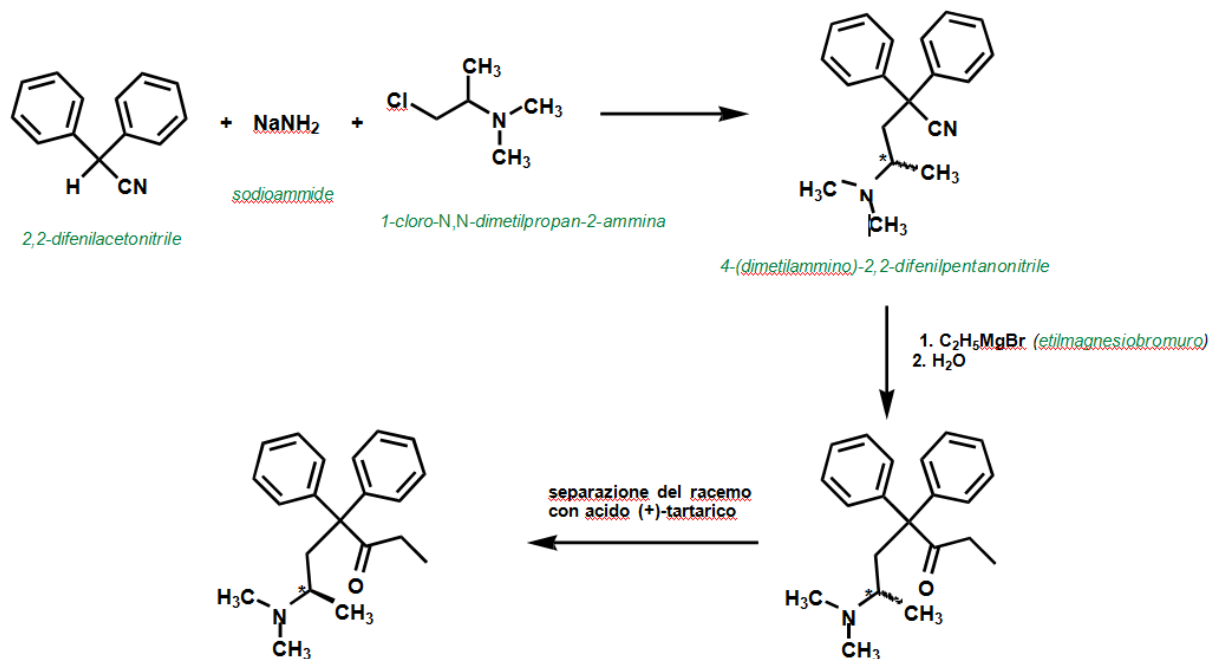
Sintesi

BUPRENORFINA



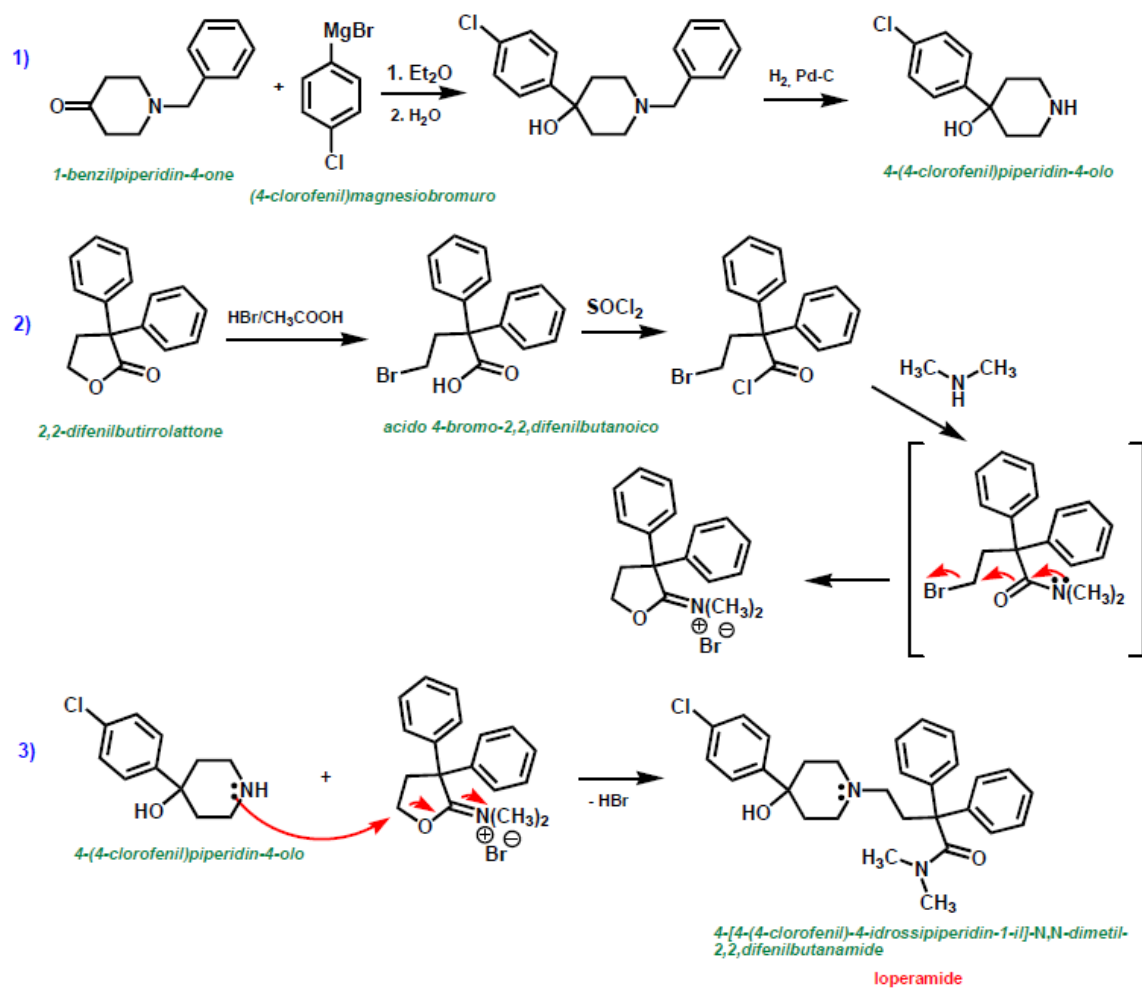
ANNOTAZIONI

METADONE



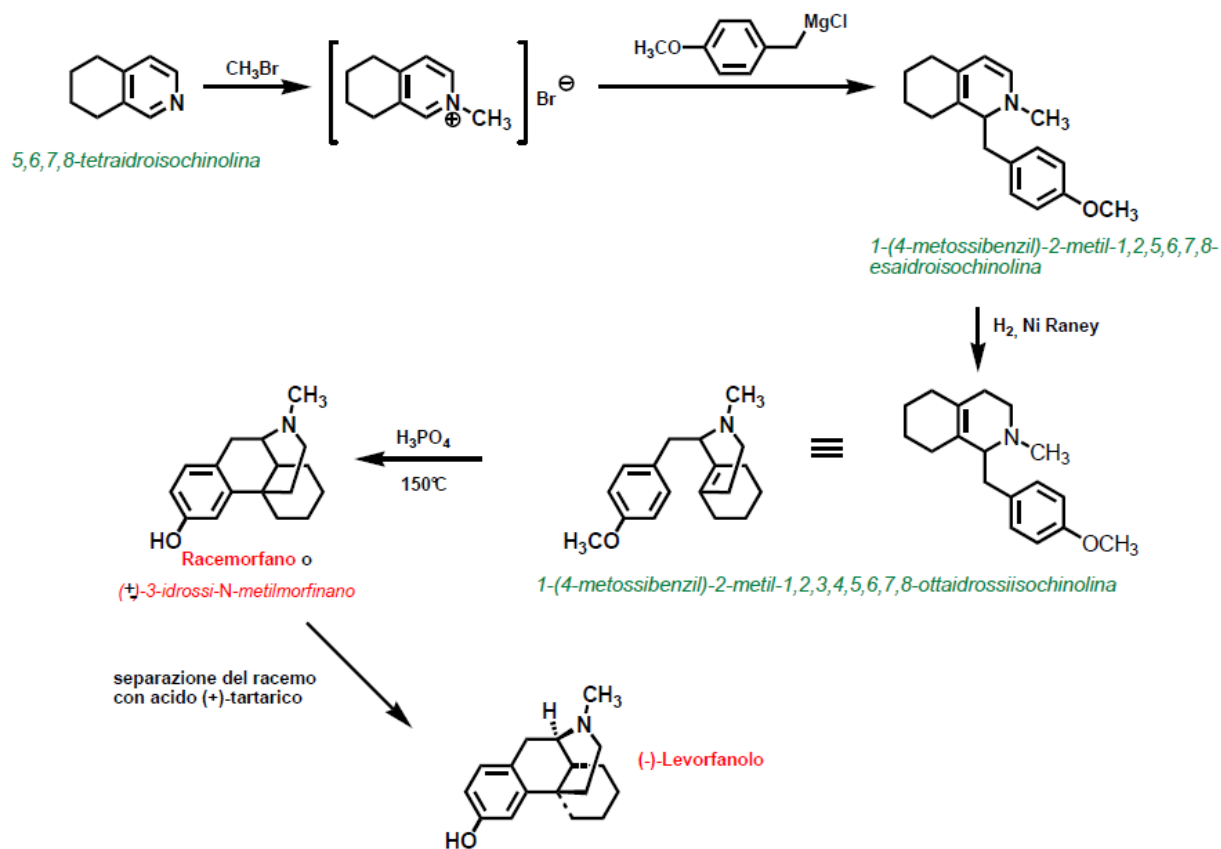
ANNOTAZIONI

LOPERAMIDE



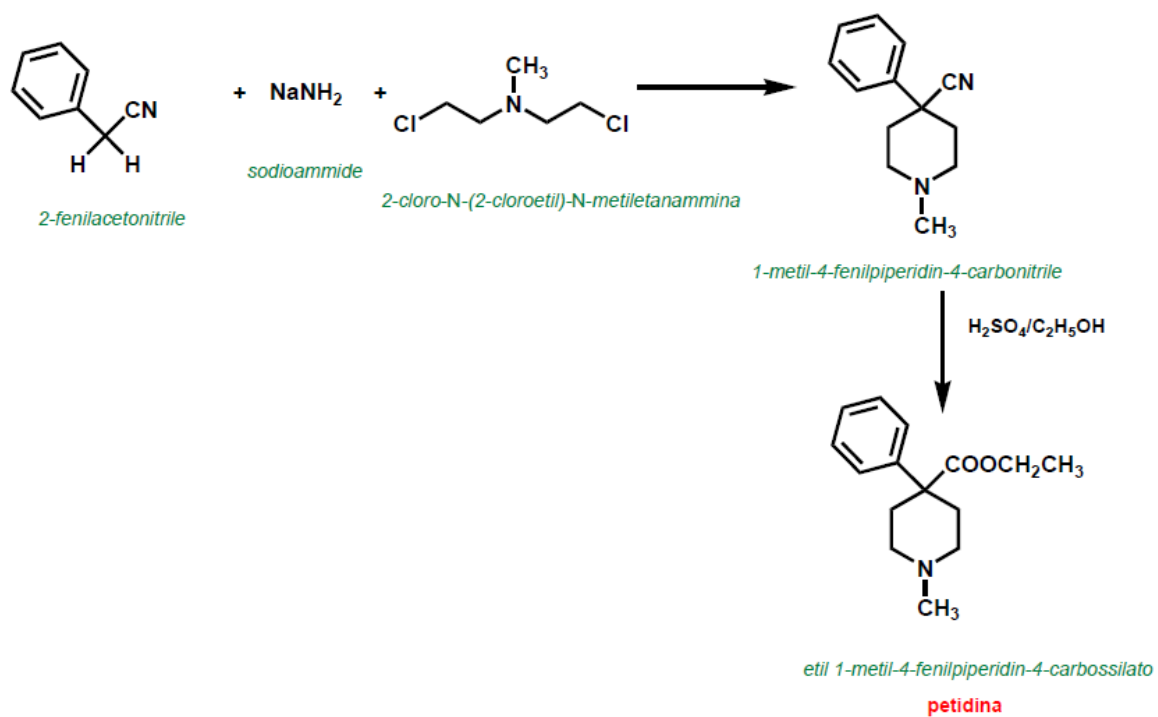
ANNOTAZIONI

LEVORFANOLO

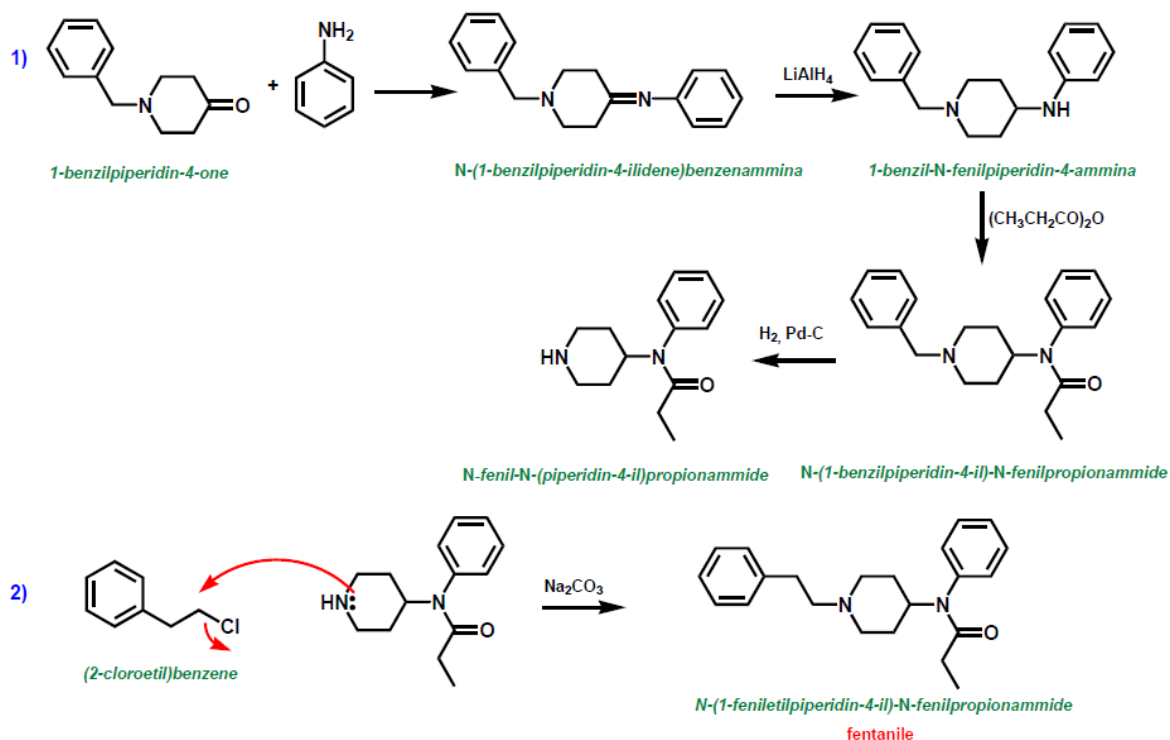


ANNOTAZIONI

PETIDINA O MEPERIDINA

**ANNOTAZIONI**

FENTANILE



ANNOTAZIONI

Capitolo Quindicesimo

Agonisti e antagonisti adrenergici

PUNTI CHIAVE

- ✓ I mediatori endogeni del Sistema Nervoso Parasimpatico e Simpatico sono rispettivamente l'acetilcolina e la noradrenalina.
- ✓ I farmaci adrenergici agiscono sul Sistema Nervoso Autonomo Simpatico.
- ✓ I farmaci α -agonisti adrenergici si dividono in agonisti diretti, indiretti e misti.
- ✓ Gli α -agonisti adrenergici diretti comprendono: a) β -Feniletilammine; b) Imidazoline; c) Guanidine.
- ✓ Gli α -agonisti adrenergici indiretti esercitano la loro attività farmacologica inibendo sia la ricaptazione sia la biodegradazione del neurotrasmettitore.
- ✓ Gli α -agonisti adrenergici misti comprendono α 1-agonisti misti e α 2-agonisti misti.
- ✓ I β -agonisti diretti si dividono in β 1-agonisti diretti e β 2-agonisti diretti. Esistono anche i β 3-agonisti diretti, ma sono farmaci ancora in fase di sperimentazione che potrebbero essere sfruttati per il controllo del diabete, dell'obesità e dell'iperomotilità intestinale.
- ✓ Gli α -antagonisti adrenergici si dividono in diretti, indiretti e misti e comprendono: a) β -Aloalchilammine; b) Tetrammine disolfuro; c) Imidazoline; d) Chinossazoline; e) Yohimbina e Triciclici.
- ✓ I farmaci β -antagonisti si dividono in derivati ariletanolamminici, derivati arilossipropanolamminici e antagonisti indiretti.

15.1 INTRODUZIONE

I farmaci adrenergici agiscono sul sistema nervoso. Il sistema nervoso si suddivide in Sistema Nervoso Centrale (SNC), che comprende l'encefalo e il midollo spinale, e il Sistema Nervoso Periferico (SNP), che comprende i nervi cranici e i nervi spinali. Il SNP si suddivide a sua volta in Sistema Nervoso Autonomo o vegetativo (SNA), che controlla le risposte involontarie, e Sistema Nervoso Somatico, che controlla, invece, le risposte volontarie. Infine, il SNA è composto dal Sistema Nervoso Simpatico, che si attiva nei momenti in cui l'organismo necessita di una risposta rapida rispetto a una situazione peculiare (si pensi, per esempio, a una situazione di pericolo), e dal Sistema Nervoso Parasimpatico, che si attiva nelle fasi di riposo, di recupero e di digestione (figura 1).

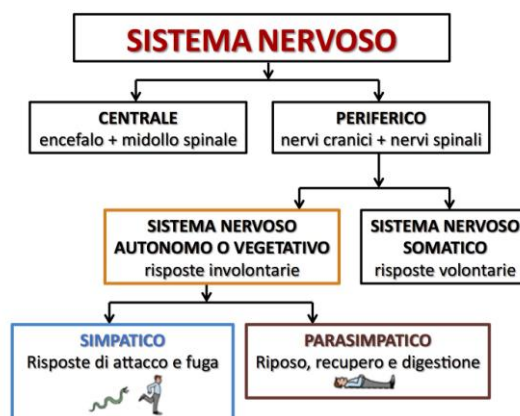


Figura 1 - Sistema Nervoso

I mediatori endogeni del Sistema Nervoso Parasimpatico e Simpatico sono rispettivamente l'**acetilcolina** (ACh) e la **noradrenalina**.

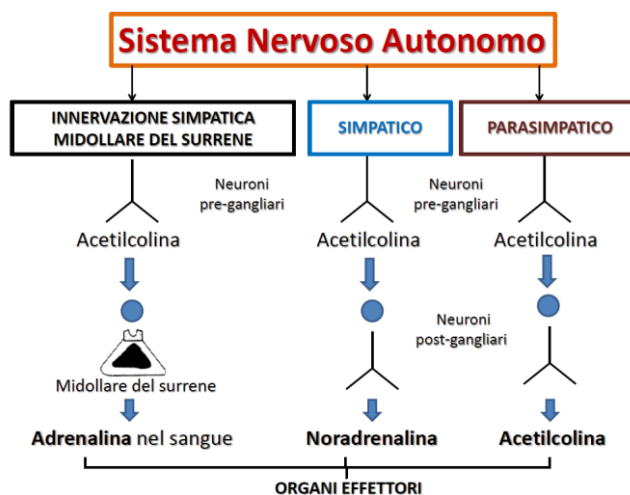


Figura 2 - Sistema Nervoso Autonomo

I Sistemi Simpatico e Parasimpatico hanno dei gangli intermedi (figura 2) che esprimono, a livello di sinapsi pre-organo innervate, lo stesso neurotrasmettitore che è, appunto, l'acetilcolina. Pertanto, un agonista o un antagonista a livello pregangliare non danno selettività verso uno dei due sistemi, poiché l'azione si ripercuote su entrambi. Sarà, dunque, necessario intervenire a livello postsinaptico, vale a dire sugli organi effettori, dal momento che, nella giunzione postsinaptica, è espresso un neuromodulatore diverso, rappresentato nel sistema simpatico dalla noradrenalina. Tuttavia, sulla midollare del surrene sono espressi recettori per l'acetilcolina che, una volta attivati, inducono la liberazione, da parte della ghiandola, di adrenalina, la quale non si comporta da mediatore sinaptico ma è riversata direttamente nel torrente circolatorio, attivando tutti recettori adrenergici.

Questo capitolo sarà dedicato ai farmaci che agiscono sul Sistema Nervoso Simpatico.

15.2 BIOSINTESI DELLE CATECOLAMMINE

Il mediatore endogeno del Sistema Nervoso Simpatico è la noradrenalina che appartiene a una classe di molecole denominate **catecolammine**. La sintesi delle catecolammine (figura 3) avviene nel piede presinaptico, prendendo avvio dalla fenilalanina che è convertito dall'enzima fenilalanina-idrossilasi in tirosina. La tirosina successivamente è trasformata dall'enzima tirosina-idrossilasi in DOPA; la DOPA è il substrato di un altro enzima, la DOPA-decarbossilasi che la converte in dopamina, la quale, nell'ultimo step della sintesi, diventa noradrenalina, per azione della dopamina- β -idrossilasi. Nella midollare del surrene, l'enzima N-metil transferasi metilerà la noradrenalina ad adrenalina.

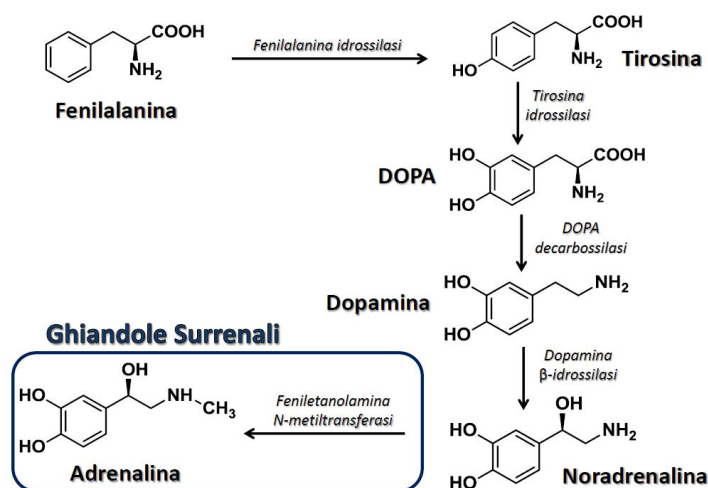


Figura 3 - Biosintesi delle catecolammine

L'adrenalina, a differenza delle altre catecolammine, viene liberata nel torrente circolatorio dalla midollare del surrene ed è per questo che può avere effetti sistemici.

La liberazione di adrenalina induce una serie di processi che permettono all'individuo di reagire o di fuggire quando si trova in una situazione di pericolo (figura 4). In particolare:

1. a livello del SNC, l'adrenalina, non avendo selettività, attiva tutti i recettori adrenergici, supportando l'azione della noradrenalina. In questo modo, sono sollecitati un numero maggiore di recettori postsinaptici lungo le vie adrenergiche, determinando una serie di effetti, l'incremento dello stato di allerta e di reattività e come conseguenza la soppressione del senso della fame;
2. a livello oculare, l'adrenalina induce dilatazione della pupilla, rendendo più efficace il senso della vista, soprattutto di quella notturna;
3. a livello cardiaco, l'adrenalina provoca effetto cronotropo e inotropo positivo, che aumenta la pressione sanguigna per garantire all'organismo un maggiore apporto di sangue;
4. a livello del tessuto adiposo, l'adrenalina stimola la lipolisi per la produzione di diacetato e l'utilizzazione degli acidi grassi;
5. a livello della vescica, l'adrenalina incrementa il tono dello sfintere, inibendo la minzione;
6. a livello del muscolo scheletrico, l'adrenalina incrementa la glicogenolisi per liberare glucosio e produrre acetato, necessario per la formazione di ATP;
7. a livello del tratto gastrointestinale, l'adrenalina riduce la peristalsi intestinale, incrementando il tono degli sfinteri anali e riducendo il flusso sanguigno;
8. a livello del fegato, l'adrenalina aumenta la glicogenolisi per rilasciare glucosio;
9. a livello dei bronchi, l'adrenalina produce broncodilatazione affinché migliori la ventilazione polmonare e arrivi più ossigeno ai tessuti;
10. a livello della pelle, l'adrenalina incrementa la sudorazione e la contrazione dei muscoli piliferi.



Figura 4 - Attivazione simpatica

15.3 RECETTORI ADRENERGICI

I recettori adrenergici si dividono in recettori α e recettori β . I recettori α , a loro volta, si suddividono in α_1 e α_2 e sottendono rispettivamente una proteina G_q e una proteina G_i ; quelli β , invece, si suddividono in β_1 , β_2 e β_3 e sottendono tutti una proteina G_s (figura 5).

Recettore Adrenergico	Proteina G	Effettori
β_1	G_s	↑ adenilato ciclasi ↑ canali del Ca^{2+} (di tipo L)
β_2	G_s	↑ adenilato ciclasi
β_3	G_s	↑ adenilato ciclasi
α_1	G_q G_q $G_q, G_i/G_o$ G_q	↑ fosfolipasi C ↑ fosfolipasi D ↑ fosfolipasi A_2 ? ↑ canali del Ca^{2+}
α_2	$G_{1,2 \text{ o } 3}$ G_i (subunità $\beta\gamma$) G_o ? $G_{i/o}$	↓ adenilato ciclasi ↑ canali del K^+ ↓ canali del Ca^{2+} (di tipo L ed N) ↑ fosfolipasi C e fosfolipasi A_2

Figura 5 - Recettori adrenergici: sistemi effettori

È possibile schematizzare la localizzazione recettoriale nel seguente elenco (figure 6, 7, 8 e 9):

- i recettori α_1 sono situati sul muscolo radiale dell'iride, nel SNC, sulla muscolatura liscia vasale di organi quali stomaco, intestino, apparato genitourinario e fegato;
- i recettori α_2 sono situati sui terminali nervosi catecolaminergici, sui gangli intramurali dello stomaco, sulla muscolatura liscia vasale, sulla muscolatura liscia di organi quali stomaco, intestino e rene, sulle cellule β del pancreas, sulle piastrine e nel SNC. Sono degli autorecettori che, appena attivati, riducono il rilascio di noradrenalina;
- i recettori β_1 sono situati sul cuore e sull'apparato iuxtaglomerulare del rene;
- i recettori β_2 sono situati su arteriole, coronarie, muscoli scheletrici, sulla muscolatura liscia dei bronchi, sul tratto genitourinario e su organi quali rene, fegato e stomaco;
- i recettori β_3 sono situati sul tessuto adiposo e, più specificamente, sul grasso bruno responsabile della termogenesi, molto sviluppato alla nascita, ma che si riduce durante la crescita.

Recettore	Tessuto	Risposta
α_1	Muscolo radiale dell'iride	Contrazione (midriasi)
	Muscolatura liscia vasale Arteriole: coronarie, cerebrali, polmonari, apparato digerente, renali, cute e mucose Vene	Contrazione Contrazione
	Muscolatura liscia organi Stomaco Intestino: pareti sfinteri Tratto genitourinario	Rilassamento Rilassamento Contrazione Contrazione
	Fegato	Glicogenolisi Gluconeogenesi
	SNC	Stato di veglia Secrezione ACTH, LH

Figura 6 - Recettori adrenergici: localizzazione e risposta

Recettore	Tessuto	Risposta
α_2	Terminali nervosi: Catecolaminergici Gangli intramurali dello stomaco	Inibizione liberazione NA Inibizione liberazione Ach
	Muscolatura liscia vasale Arteriole: coronarie, pelle e mucose renali	Contrazione
	Muscolatura liscia organi Stomaco Intestino	Rilassamento Rilassamento
	Rene Tubuli prossimali	Diminuzione escrezione di Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻
	Pancreas cellule β	Diminuzione secrezione insulina
	Plastrine	Aggregazione
	SNC	Aumento ingestione cibo Aumento secrezione GH

Figura 7 - Recettori adrenergici: localizzazione e risposta

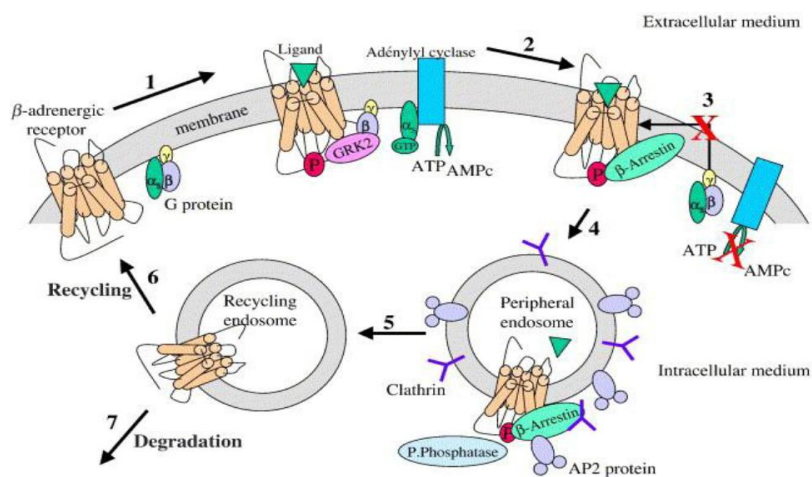
Recettore	Tessuto	Risposta
β_1	Cuore nodo SA atrio nodo AV	Aumento frequenza Aumento contrattilità Aumento velocità di conduzione Aumento automatismo
	Hiss-Purkinje	Aumento velocità di conduzione Aumento automatismo
	Ventricolo	Aumento contrattilità, aumento velocità di conduzione Aumento automatismo
	Rene Apparato juxtaglomerulare	Aumento secrezione renina

Figura 8 - Recettori adrenergici: localizzazione e risposta

Recettore	Tessuto	Risposta
β_2	Muscolatura liscia vasale Arteriole: coronarie, muscoli scheletrici, polmonari, gastrointestinali, renali	Rilassamento
	Muscolatura liscia organi Stomaco Intestino Tratto genitourinario Bronchi	Rilassamento Rilassamento Rilassamento Rilassamento
	Muscolatura scheletrica	Glicogenolisi
	Fegato	Glicogenolisi Gluconeogenesi
β_3	Tessuto adiposo	Lipolisi

Figura 9 - Recettori adrenergici: localizzazione e risposta

I recettori β -adrenergici accoppiati a una proteina G_s , nel momento in cui si attivano, stimolano il metabolismo, ossia inducono un maggiore consumo di ATP che dovrà, quindi, essere riprodotto a livello mitocondriale. I recettori β -adrenergici, infatti, essendo responsabili di stimoli eccitatori, possono indurre situazioni di stress metabolico con un consumo eccessivo di ATP e, pertanto, sono più sensibili al fenomeno della desensitizzazione recettoriale. Tale fenomeno comporta una perdita di affinità per l'agonista, la riduzione di attivazione della proteina G e la riduzione del numero di molecole recettoriali dipendenti dal processo di fosforilazione del recettore: in altre parole, tale fenomeno produce una perdita della capacità di trasduzione del segnale. Inoltre, a causa del consumo di AMP ciclico (cAMP) elevato vengono reclutate delle chinasi specifiche dei recettori accoppiati alla proteina G (GRK). Le proteine GRK fosforilano il recettore sui residui di serina e treonina dal lato carbossi-terminale. Questa fosforilazione fa aumentare l'affinità del recettore per una proteina citoplasmatica chiamata β -arrestina, la quale trasloca sulla membrana e induce il fenomeno della *down regulation*, durante il quale la popolazione recettoriale viene ridotta poiché il recettore è rimosso dalla membrana plasmatica mediante endocitosi, a cui segue una distruzione lisosomiale a opera di enzimi, che, idrolizzando i recettori, producono amminoacidi utili per la sintesi di nuove proteine (figura 10). Se la stimolazione adrenergica non è eccessivamente elevata, il recettore si libera dalla β -arrestina e ritorna sulla superficie della membrana. La desensitizzazione recettoriale è alla base di eventi farmacologici quali la tolleranza e l'effetto rebound conseguente alla somministrazione di un farmaco oppure può verificarsi in condizioni patologiche come il feocromocitoma, tumore caratterizzato da una iperproliferazione delle cellule della midollare del surrene.

Figura 10 - Recettore β -adrenergico: desensitizzazione

15.4 CARATTERISTICHE DI SELETTIVITÀ RECETTORIALE

Il legame della noradrenalina con i recettori adrenergici si esprime attraverso quattro punti farmacoforici (figura 11):

1. l'anello aromatico del catecolo interagisce mediante un π -stacking con il residuo amminoacidico di fenilalanina, localizzato sull'elica transmembranaria 6;
2. i due gruppi ossidrilici (-OH) del catecolo interagiscono mediante legame a idrogeno con i residui amminoacidici di serina, localizzati sull'elica transmembranaria 5;
3. l'azoto protonato interagisce con la carica negativa del gruppo carbossilato (-COO⁻) del residuo amminoacidico di aspartato, localizzato sull'elica transmembranaria 3.

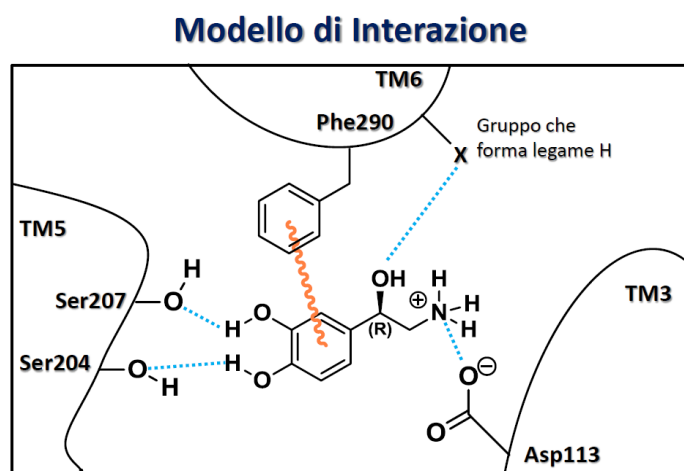
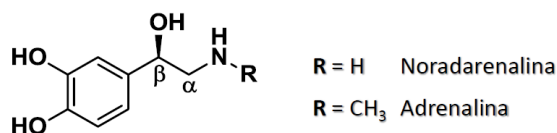


Figura 11 - Noradrenalina e recettori adrenergici

Da un punto di vista strutturale, la selettività verso i diversi sottotipi recettoriali è data dai seguenti requisiti (figura 12):

- dal gruppo ossidrilico (-OH) in posizione β che permette l'attivazione dei recettori adrenergici, ma non di quelli dopaminergici poiché in questi, suddetto requisito strutturale, non è necessario;
- dalle funzioni catecoliche che determinano una maggiore affinità verso i recettori α_2 e β_1 ;
- dal sostituito sull'azoto che, se è un idrogeno o un gruppo metilico (-CH₃), è capace di attivare tutti i recettori.



Recettore	Anello Aromatico	Catena Laterale	Sostituenti sull'azoto
α_1		β -OH (+)	H, CH_3
α_2	Catecolo (++)	α - CH_3 (+) β -OH (+)	H, CH_3
β_1	Catecolo (+)	β -OH (++)	H, CH_3 , fino ad un isopropile
β_2		β -OH (++)	CH_3 , fino ad un t-butile
β_3		β -OH (++)	Sono tollerati sostituenti grandi

(++) indica sostituenti necessari per un'attività agonista farmacologicamente significativa;
 (+) indica sostituenti che, sebbene non sempre presenti, esaltano l'attività agonista;

Figura 12 - Selettività recettoriale: requisiti minimi

Come si evince dalla figura 12, il recettore α_2 è quello che richiede i requisiti più stringenti in quanto autocettore. Inoltre, talvolta, la presenza di sostituenti in posizione α alla funzione amminica, quali metili, etili o piccoli gruppi alchilici, oltre a direzionare l'attività verso i recettori α_2 , rallentano anche il metabolismo a opera delle MAO. Questa sostituzione genera un secondo centro di asimmetria sulla molecola, ottenendo coppie di diastereoisomeri dalle caratteristiche chimiche e biologiche anche molto marcate.

È necessario, infine, segnalare che il legame con i recettori α_1 e α_2 si indebolisce quando è presente un sostituito ingombrante sull'atomo di azoto, quale, appunto, un gruppo più grande del metilico ($-CH_3$), poiché, davanti all'azoto, non c'è abbastanza spazio per accomodarlo. I recettori β_1 e β_2 , invece, hanno, davanti all'azoto, uno spazio maggiore che permette di accomodare sostituenti più ingombranti: nello specifico, sui recettori β_1 possono essere accolti sostituenti con grandezze fino a un isopropile, mentre sui recettori β_2 , fino a un *terz*-butile.

15.5 FARMACI CHE INTERAGISCONO CON IL SISTEMA ADRENERGICO

I farmaci che interagiscono sul sistema adrenergico possono avere un'azione sia diretta (ossia intervengono direttamente sul recettore adrenergico), sia indiretta (ossia intervengono sul meccanismo di sintesi, di accumulo, di rilascio per esocitosi, di reuptake e di metabolismo del neurotrasmettitore), sia mista.

Questa classe di farmaci (figura 13) si divide in:

- **simpaticomimetici**, che simulano l'attività della adrenalina e della noradrenalina;
- **adrenolitici** (antagonisti dei recettori adrenergici o bloccanti del neurone adrenergico).

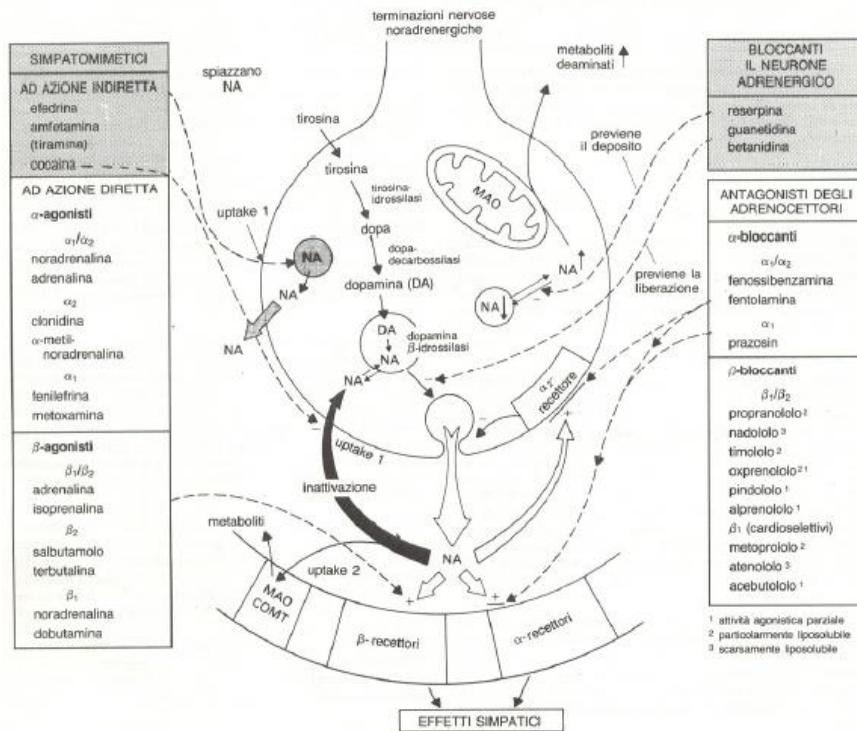


Figura 13 - Classificazione dei farmaci adrenergici

15.6 FARMACI SIMPATICOMIMETICI DIRETTI SUI RECETTORI α

I farmaci α-agonisti adrenergici si dividono in agonisti diretti, indiretti e misti (figura 14).

DIRETTI

- Induzione rilascio di NA da parte delle vescicole trasportatrici

INDIRETTI

- Inibizione della ricaptazione di NA
- Inibizione biodegradazione NT

MISTI

Figura 14 - Agonisti adrenergici

I recettori α sono presenti sia a livello centrale, che periferico, e la loro attivazione comporta, generalmente, azioni vasocostrittrici e stimolanti del Sistema Nervoso Centrale (SNC).

L'adrenalina è l'unico agonista diretto che agisce su tutti i recettori adrenergici e, quindi, il suo uso, che avviene soprattutto per via intramuscolare o endovenosa, è limitato ai casi di emergenza (come per esempio gli attacchi acuti di asma) o alle somministrazioni di tipo locale (come per esempio il glaucoma) o al fine di ottenere un effetto vasocostrittore, sempre a livello locale, nella pratica anestesilogica. La noradrenalina, sottoforma di farmaco (per esempio, il Levarterenolo), agisce sui recettori α₁, rivelando vasocostrizione per stimolazione non bilanciata da vasodilatazione muscolare scheletrica, per assenza degli effetti sui recettori β₂. Per tale ragione, la noradrenalina ha usi terapeutici limitati ai pazienti in shock ipotensivo.

Gli α -agonisti adrenergici diretti comprendono le seguenti classi chimiche:

- a. **β -Feniletilammine**
- b. **Imidazoline**
- c. **Guanidine**
- d. **Altri derivati**

La selettività di queste classi è molto importante per l'uso terapeutico (figura 15), in particolare le β -Feniletilammine hanno un rapporto eudismico più elevato delle imidazoline e ciò comporta un'interazione altamente stereoselettiva verso il recettore adrenergico.

α_1 -Agonisti



Decongestionanti della mucosa nasofaringea



Contrastare crisi ipotensive durante procedure chirurgiche o a seguito di shock

α_2 -Agonisti

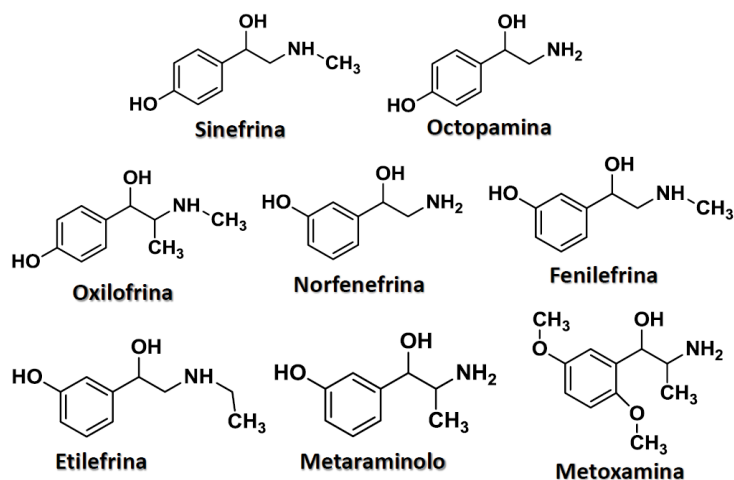


Antipertensivi Centrali

Figura 15 - Indicazioni terapeutiche

a) β -Feniletilammine

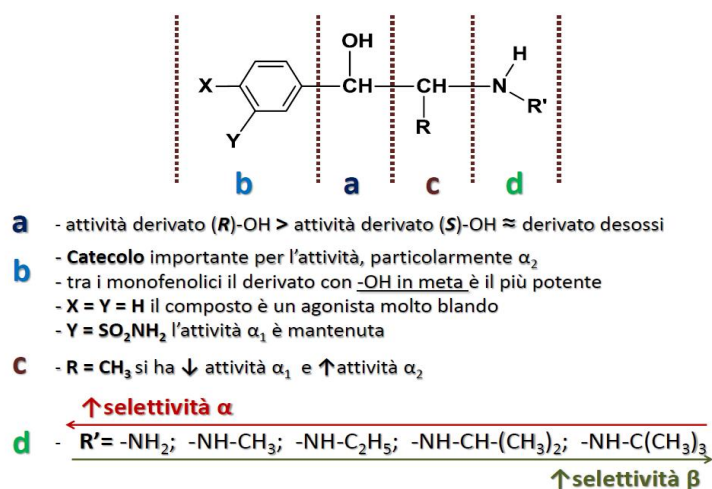
Le β -Feniletilammine sono α -agonisti diretti, in particolare sono agonisti parziali perché non hanno completamente il farmacoforo della noradrenalina. A questa classe appartengono la **Sinefrina**, l'**Etilefrina**, l'**Octopamina**, l'**Oxilofrina**, la **Fenilefrina**, la **Norfenefrina**, il **Metaraminolo** e la **Metoxamina** (figura 16).

Figura 16 - α -agonisti diretti: β -fenilettilammine

Da un punto di vista strutturale queste molecole presentano le seguenti caratteristiche:

1. un gruppo ossidrilico (-OH) in posizione β , importante per la selettività recettoriale;
2. l'anello catecolico è assente, in quanto la sua struttura è incompleta, e ciò indirizza questa serie chimica verso un'attività α_1 piuttosto che α_2 .

Le β -fenilettilammine presentano una relazione struttura-attività (SAR) che è possibile desumere nella figura 17.

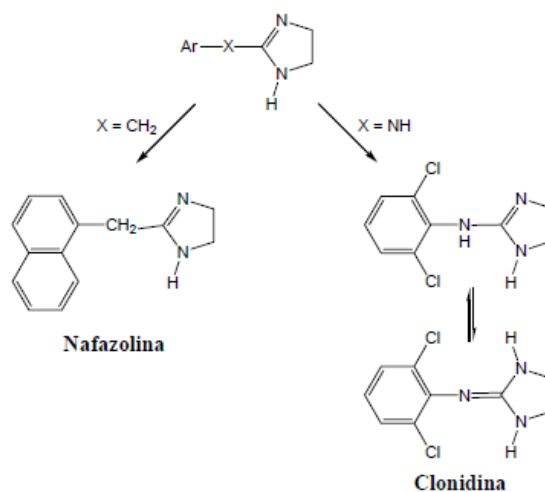
Figura 17 - β -fenilettilammine: SAR

b) Imidazoline

Le imidazoline si dividono in α_1 -agonisti diretti e α_2 -agonisti diretti. Le imidazoline α_1 -agonisti diretti hanno attività periferica e sono utilizzati come decongestionanti nasali poiché inducono vasocostrizione. Le imidazoline α_2 -agonisti diretti sono capaci di superare la Barriera Ematoencefalica (BEE) e sono utilizzati come antipertensivi centrali (figura 18).

- DERIVATI DELL'IMIDAZOLINA (Azione α periferica)

- DERIVATI DELL'IMINOIMIDAZOLINA (Azione α centrale)



- Quando $X = CH_2$ si hanno potenti agonisti con attività prevalentemente periferica. Vengono utilizzati come decongestionanti nasali. Agiscono attivando i recettori α -postsinaptici (α_1) e si ha vasocostrizione.

- Quando $X = NH$ i composti superano la barriera ematoencefalica e agiscono sui recettori α -centrali (α_2) determinando vasodilatazione periferica e quindi ipotensione.

Figura 18 - Derivati delle imidazoline

Appartengono agli α_1 -agonisti diretti la **Ossimetazolina**, la **Xilometazolina**, la **Nafazolina** e la **Tramazolina** (figura 19).

Imidazoline ad azione **periferica** (decongestionanti nasali)

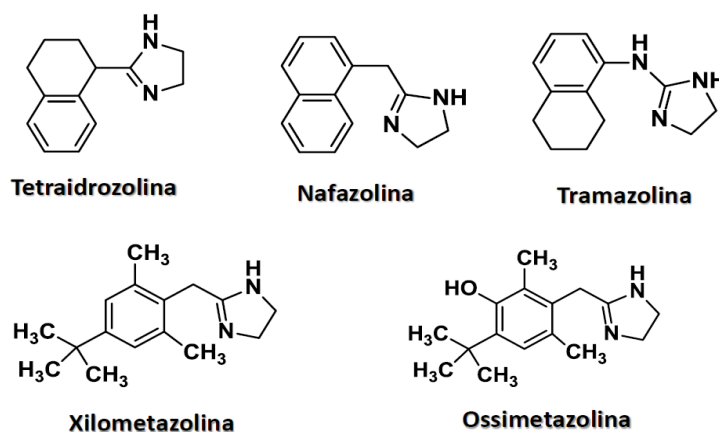
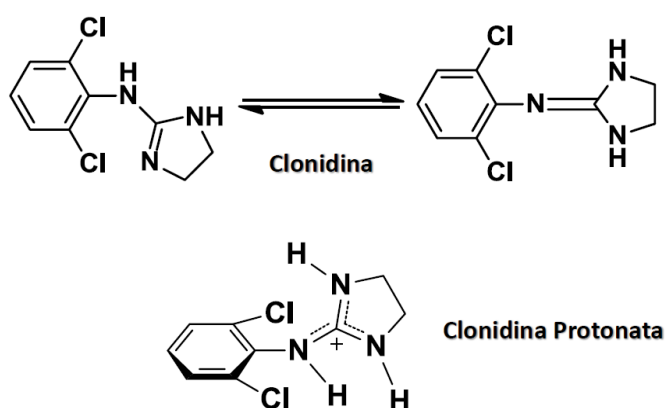


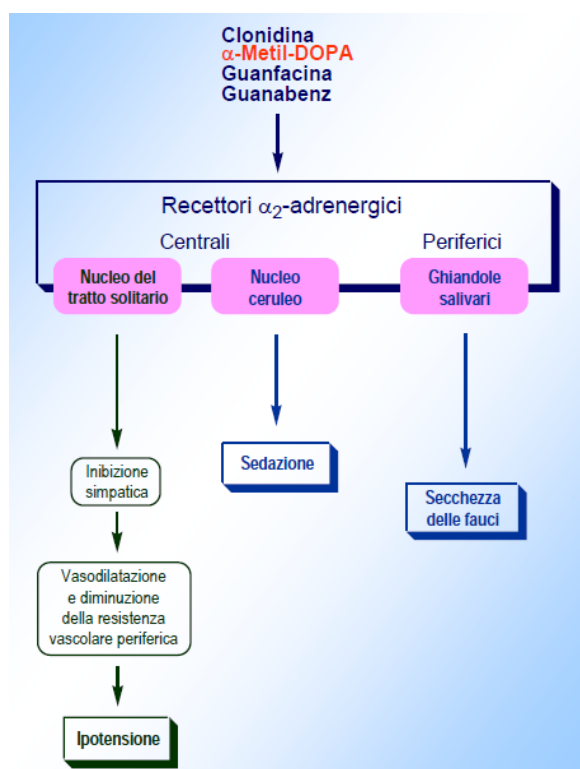
Figura 19 - α_1 -agonisti diretti: imidazoline

Da un punto di vista strutturale, le imidazoline si contraddistinguono per un azoto protonabile, una catena idrocarburica e un anello aromatico privo del gruppo ossidrilico ($-OH$). L'unica eccezione è l'Ossimetazolina, che, per la presenza di un gruppo ossidrilico, risulta essere la molecola più potente della classe.

La **Clonidine** appartiene agli α_2 -agonisti diretti (figura 20).

Imidazoline ad azione **centrale** (antipertensivi)Figura 20 - α_2 -agonisti diretti: imidazoline

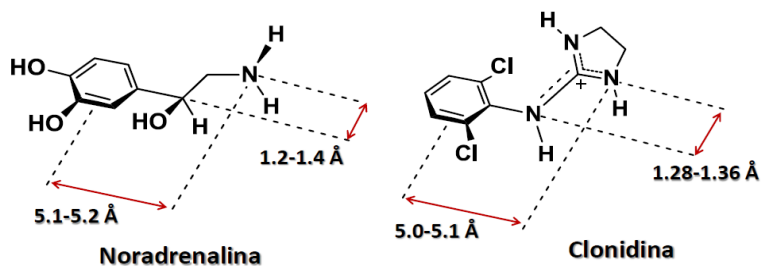
Come già ricordato, questa molecola ha una spiccata lipofilia che permette di superare agevolmente la Barriera Ematoencefalica (BEE) ed esercitare un'azione a livello centrale, interagendo con un autorecettore (α_2) la cui stimolazione provoca l'inibizione del rilascio di noradrenalina. Il sottotipo α_{2A} è localizzato, in particolare, a livello del nucleo del tratto solitario e del nucleo ceruleo, per cui la sua attivazione determina una riduzione del tono simpatico che comporta, a sua volta, sedazione e una diminuzione della pressione arteriosa (figura 21).

Figura 21 - Siti d'azione ed effetti degli agonisti α_2 adrenergici

Da un punto di vista strutturale, la Clonidine ha due sostituenti in orto sul fenile che impediscono la coplanarità tra i due anelli. Inoltre, ha una carica positiva delocalizzata sui due atomi di azoto per effetto della tautomeria generata grazie al sistema gaudinico ($Y=-NH$), tautomeria che non influenza le distanze farmacoforiche.

L'analogia strutturale che si può osservare tra noradrenalina e Clonidina evidenzia che le distanze tra il centroide dell'anello e l'azoto protonato e quella tra l'azoto protonato e l'atomo in posizione β sono le stesse (figura 22).

Distanze critiche ai fini dell'attività α -agonista



Nella clonidina la presenza di due sostituenti in *orto* sul fenile ne impedisce la libera rotazione «costringendolo» ad assumere la conformazione bioattiva

Figura 22 - α_2 -agonisti diretti: imidazoline

È importante ricordare che la Clonidina è selettiva verso i recettori α_2 , pur non possedendo i requisiti strutturali per l'attivazione di tale recettore. A questo proposito, è possibile ipotizzare l'esistenza di recettori per le imidazoline, il cui ligando endogeno è, tuttavia, ancora sconosciuto.

Le imidazoline sono caratterizzate dalla SAR riassunta nella figura 23.

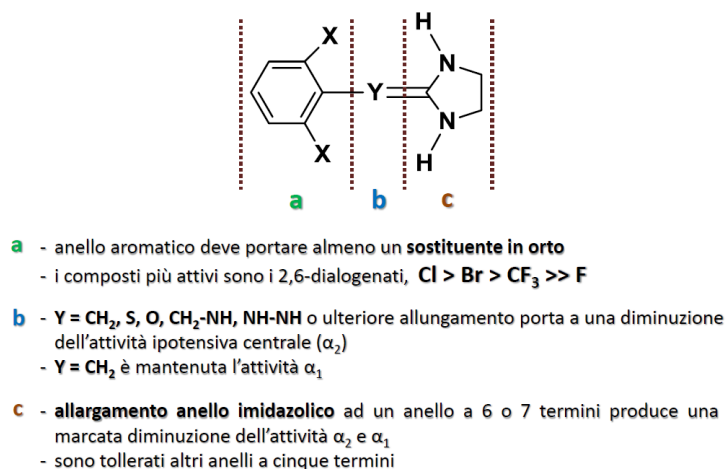
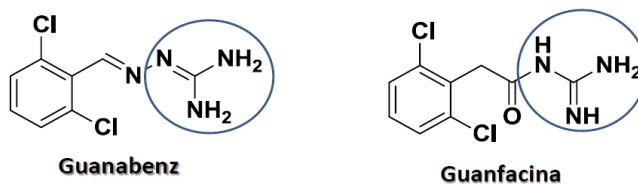


Figura 23 - Imidazoline: SAR

La Clonidina è utilizzata per il trattamento dell'ipertensione essenziale, del glaucoma e, in taluni casi, per la riduzione dei sintomi di astinenza da sostanze come gli oppiacei, le benzodiazepine e l'alcool. Secondo il metodo di Grob, la riduzione del firing noradrenergico tramite l'uso di questo α_2 agonista sopprime la quantità di encefalina, la cui biosintesi è stata arrestata dalla presenza della sostanza di abuso.

c) Guanidine

Le guanidine sono α_2 -agonisti diretti e sono composti analoghi alla Clonidina, ma privi del ciclo imidazolidico. Appartengono a questa classe la **Guanfacina** e il **Guanabenz** che svolgono un'azione a livello centrale (figura 24).



**Sono composti analoghi alla Clonidina,
ma privi del ciclo imidazolinico**

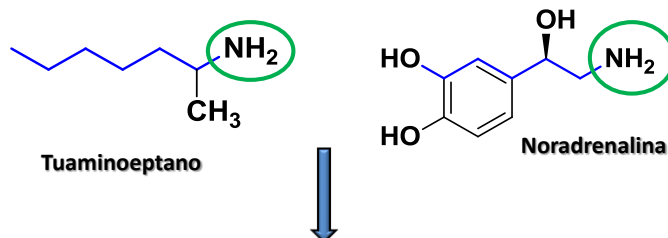
Azione centrale α_2 -agonista

Figura 24 - α_2 -agonisti diretti: guanidine

d) Altri derivati

Esistono altri derivati chimici che esercitano azioni da α_1 -agonisti diretti, tra cui si ricorda il **Tuaminoeptano** (figura 25). Questa molecola, in associazione con la N-Acetilcisteina, è presente sotto forma di solfato nel Rinofluimucil. La sua efficacia biologica è da ricondurre alle seguenti attività:

- La N-Acetilcisteina esercita sia un'azione antiossidante, favorendo la rigenerazione di Glutazione cellulare, sia un effetto mucolitico, degradando i ponti disolfuro presenti tra le mucoproteine e facilitando così la formazione di unità più piccole.
- Il Tuaminoeptano solfato esercita un'azione topica, determinando vasocostrizione e decongestionando la mucosa nasale.



- Del farmacoforo della Noradrenalina è presente solo il gruppo amminico primario, protonato a pH fisiologico
- La selettività α_1 è di tipo farmacocinetico (somministrazione locale)
- Utilizzato come decongestionante nasale

Figura 25 - α_1 -agonisti diretti: altri derivati

15.7 FARMACI SIMPATICOMIMETICI INDIRETTI E MISTI SUI RECETTORI α

Gli α -agonisti adrenergici indiretti esercitano la loro attività farmacologica inibendo sia la ricaptazione, sia la biodegradazione del neurotrasmettitore.

Gli α -agonisti adrenergici misti comprendono α_1 -agonisti misti e α_2 -agonisti misti. Alla prima sottoclasse appartengono l'**Efedrina** e la **Pseudoefedrina** (figura 26). Da un punto di vista strutturale, queste molecole hanno parte del farmacoforo della noradrenalina. Nell'Efedrina è assente la porzione catecolica, mentre è presente il gruppo ossidrilico (-OH) in posizione 1, per

cui l'Efedrina agisce sui recettori adrenergici solo quando l'atomo di carbonio a cui è legato il gruppo ossidrilico ha la configurazione R. La selettività sul recettore α_1 di questi derivati è data dall'orientazione di questo ossidrile, ma anche da importanti implicazioni farmacocinetiche. La presenza di un metile sull'atomo di carbonio in posizione 2 rende possibile l'esistenza di 4 stereoisomeri: le strutture con il gruppo ossidrile (-OH) distomerico (1S:2R, 1S:2S) contribuiscono a un incremento pressorio per effetto dell'attività sui recettori α_1 a cui si affianca un'attività dopaminergica. Le strutture con il gruppo ossidrile (-OH) eutomerico (1R:2S, 1R:2R) contribuiscono invece a un incremento della ventilazione polmonare per l'attività sui recettori β_2 e, ad alte dosi, per la maggiore lipofilia derivante dall'assenza del sistema catecolico, presentano anche un effetto stimolante sul SNC. Fino a qualche anno fa, l'Efedrina era utilizzata come decongestionante nasale (attività sul recettore α_1), attualmente non ha alcun impiego terapeutico ed è considerata una sostanza dopante nella pratica sportiva, in quanto analettico cardiorespiratorio/antiasmatico (attività sui recettori β_1 e β_2). Inoltre, l'Efedrina è stata utilizzata sia in alcune preparazioni dimagranti (attività sui recettori α_1 a livello SNC), sia come base chimica per la sintesi di droghe, per esempio le anfetamine, le quali non hanno il gruppo ossidrile in posizione 1 e posseggono, pertanto, un meccanismo di origine completamente differente.

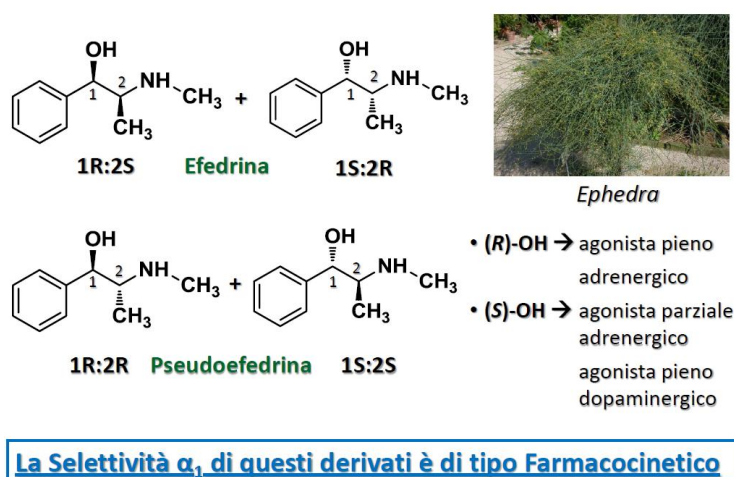
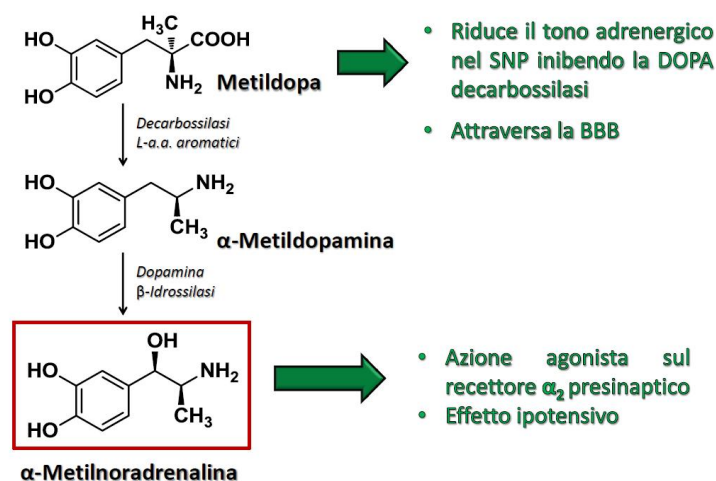


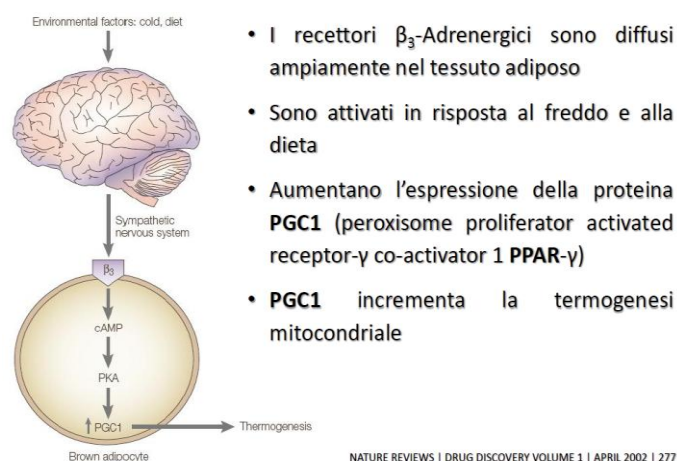
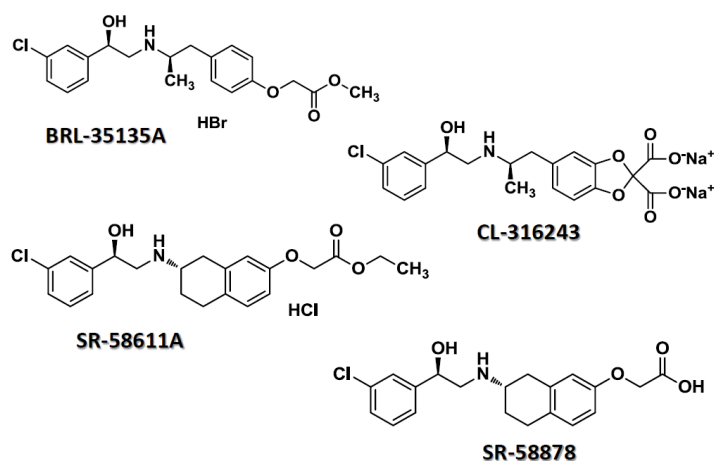
Figura 26 - α -agonisti ad azione mista

Alla seconda sottoclasse appartiene la **Metildopa** (figura 27), una sostanza che riduce il tono adrenergico periferico in quanto inibitore della dopadecarbossilasi, che decarbossila la L-DOPA a dopamina, precursore della noradrenalina. La Metildopa è convertita in α -Metildopamina, che è poi trasformata in **α -Metilnoradrenalina** dalla dopamina β -idrossilasi. L' α -Metilnoradrenalina, dopo il passaggio attraverso la BEE, esercita un effetto ipotensivo in quanto interagisce con il recettore α_2 presinaptico.

Figura 27 - α_2 -agonisti ad azione mista

15.8 FARMACI SIMPATICOMIMETICI DIRETTI SUI RECETTORI β

I β -agonisti diretti si dividono in β_1 -agonisti diretti e β_2 -agonisti diretti. Esistono anche i β_3 -agonisti diretti, ma sono farmaci ancora in fase di sperimentazione che potrebbero essere sfruttati per il controllo del diabete, dell'obesità e dell'iperomotilità intestinale (figure 28, 29 e 30).

Figura 28 - Agonisti β_3 adrenergiciFigura 29 - Agonisti β_3 adrenergici

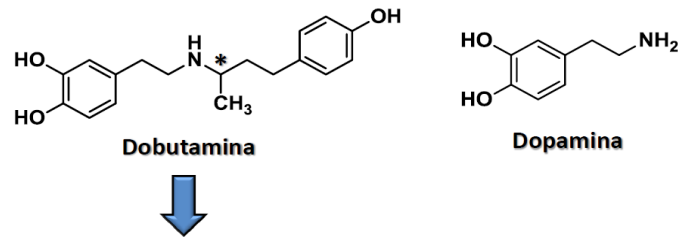


- **Contro il diabete di tipo II**
- **Antiobesità**
- **Disordini di ipermotilità intestinale**

- Alcuni composti sono in sperimentazione clinica (Fase I, II).
- Soltanto parzialmente selettivi per recettori β_3 quindi presentano effetti collaterali:
 - Tachicardia (azione β_1 -agonista)
 - Tremori muscolari (azione β_2 -agonista)

Figura 30 - β_3 -agonisti: potenziali usi terapeutici

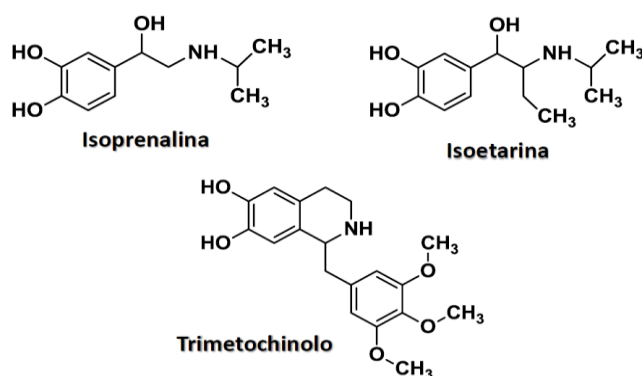
Alla prima sottoclasse, cioè i β_1 -agonisti diretti, appartiene la **Dobutamina** (figura 31), che si comporta da agonista parziale in quanto non ha il gruppo ossidrilico (-OH) in posizione β . In terapia, questa molecola è usata nei casi di emergenza durante le crisi cardiache, somministrata sotto forma di racemo, in modo che possa esercitare un effetto inotropo positivo, sfruttando la combinazione dei due enantiomeri.



- **Enantiomero Levogiro (S)-(-):** agonista α_1
- **Enantiomero Destrogiro (R)-(+):** potente agonista β_1 e debole β_2 ; antagonista α_1
- Utilizzato come farmaco d'emergenza in caso di crisi cardiaca
- Somministrato come **racemo**: effetto inotropo positivo dato dalla combinazione delle proprietà dei due enantiomeri

Figura 31 - Adrenergici diretti: β_1 -agonisti

Nella seconda sottoclasse, cioè i β_2 -agonisti diretti, le molecole si dividono in breve (derivati catecolici), media (derivati resorcinolici e derivati saligeninici) e lunga durata d'azione. I β_2 -agonisti diretti a breve durata d'azione sono l'**Isoprenalina**, l'**Isoetarina** e il **Trimetochinolo** (derivati catecolici), i quali sono caratterizzati da un anello catecolico, da un gruppo ossidrilico (-OH) in posizione β e da un isopropile che dà selettività verso questa sottoclasse recettoriale (figura 32).

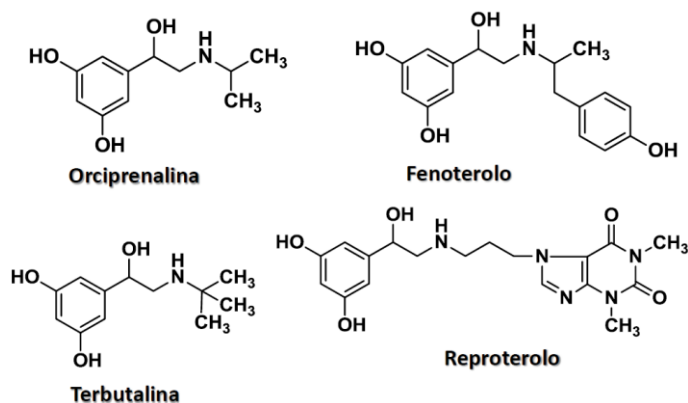
Derivati CatecoliciFigura 32 - β_2 -agonisti a breve durata d'azione

I β_2 -agonisti diretti a media durata d'azione sono la **Terbutalina**, l'**Orciprenalina**, il **Fenoterolo** e il **Reproterolo** (derivati resorcinolici), il **Salbutamolo**, il **Pirbuderolo**, il **Carbuterolo** e il **Levalbuterolo** (derivati saligenici) (figure 34 e 35). Queste molecole, non presentando l'anello catecolico, non sono riconosciute dagli enzimi deputati alla loro metabolizzazione (COMT) e, per questa ragione, hanno una durata d'azione più lunga rispetto ai derivati della sottoclasse precedente (figura 33).

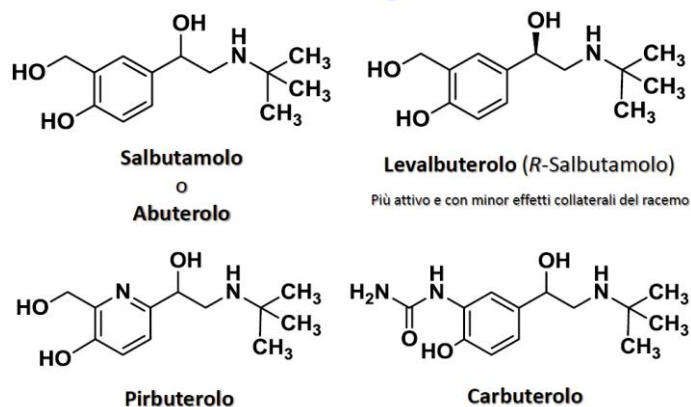
Feniletanolamine: aumentare resistenza alle COMT

- a) mascherare gli ossidrili fenolici: pro farmaci
- b) spostare gli ossidrili fenolici
- c) eliminare un ossidrile fenolico
- d) sostituire un ossidrile fenolico

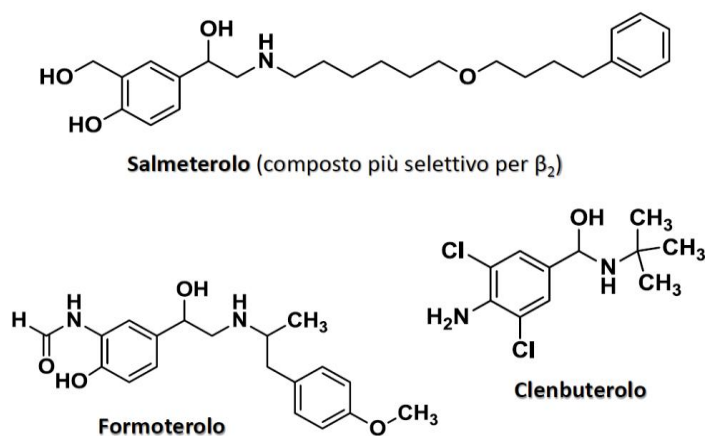
Figura 33 - Fattori strutturali per la resistenza COMT

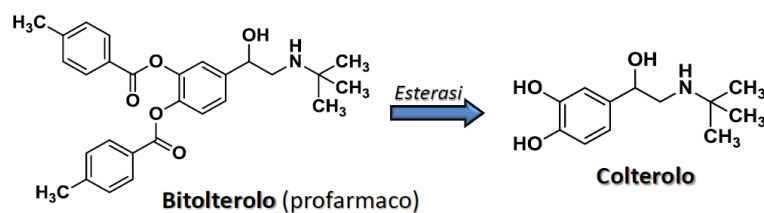
Derivati ResorcinoliciFigura 34 - β_2 -agonisti a media durata d'azione

Derivati Saligeninici

Figura 35 - β_2 -agonisti a media durata d'azione

I β_2 -agonisti diretti a lunga durata d'azione sono il **Salmeterolo**, il **Formoterolo**, il **Bitolterolo**, la **Ritrodina** e il **Clenbuterolo** (figure 36 e 37). L'assenza dell'anello catecolico in queste molecole, così come nella sottoclasse precedente, rende la metabolizzazione (catecol-O-metil-trasferasi (COMT) più lenta, aumentando, di conseguenza, la durata d'azione. È doveroso evidenziare che il Salmeterolo ha una catena laterale flessibile responsabile non solo della selettività verso i recettori β_2 ma anche di una spiccata lipofilia. Il Bitolterolo è un profarmaco caratterizzato da due funzioni esteree che, una volta idrolizzate dall'esterasi, danno il farmaco attivo. La Ritrodina è usata per rilassare la muscolatura uterina in caso di parto prematuro.

Figura 36 - β_2 -agonisti a lunga durata d'azione



Altri β_2 -Agonisti

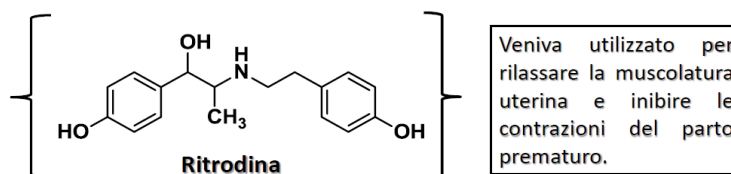


Figura 37 - β_2 -agonisti a lunga durata d'azione

Osservando la SAR di una molecola generica di un β_2 -agonista (figura 38), si nota che, nella porzione che ospita gli atomi di carbonio in posizione 2 e 3, è possibile inserire delle catene laterali che non superino le quattro unità di carbonio; nella porzione che ospita gli atomi di carbonio in posizione 4, 5 e 6, ci sono, invece, delle restrizioni steriche che non permettono di accomodare sostituenti ingombranti; infine, nella parte destra della molecole è possibile accomodare delle catene lunghe e flessibili. Giocando con tutte le possibili sostituzioni dei gruppi R_1 e R_2 si può migliorare o ridurre l'affinità recettoriale e stabilire il dosaggio necessario per evocare l'attività broncodilatatrice.

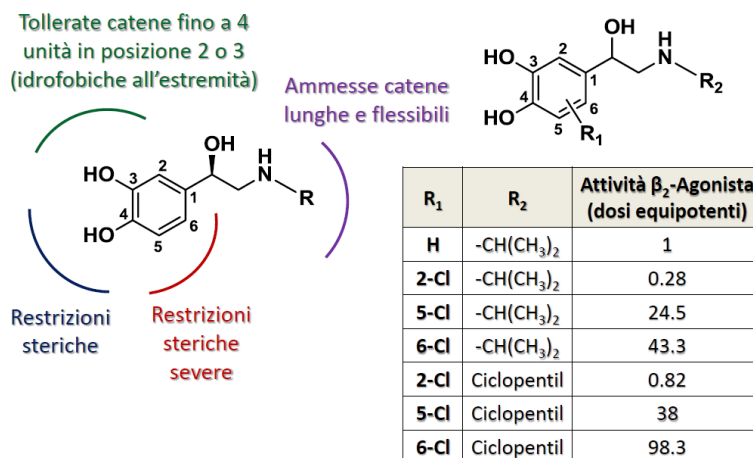


Figura 38 - Agonisti β_2 adrenergici: SAR

15.9 FARMACI ADRENOLITICI SUI RECETTORI α

I farmaci α -antagonisti adrenergici si ottengono dalle modifiche strutturali apportate alla porzione catecolica della molecola, mantenendo e migliorando l'affinità recettoriale e riducendo l'attività intrinseca.

Gli α -antagonisti adrenergici si dividono in diretti, indiretti e misti e comprendono (figure 39, 40 e 41):

a. β -Aloalchilammine

- b. Tetrammine disolfuro
- c. Imidazoline
- d. Chinossazoline
- e. Yohimbina e Triciclici

DIRETTI - Blocco dei recettori adrenergici

INDIRETTI - Prevenzione del rilascio di NA dai depositi e interferenza con l'accumulo
 - Inibizione enzimi predisposti alla sintesi del mediatore o utilizzo di falsi substrati

MISTI

Figura 39 - Antagonisti adrenergici

• β-Aloalchilammine	}	Non Selettivi (α_1, α_2)
• Tetrammine disolfuro		
• Imidazoline		
• Chinossazoline	}	Selettivi (α_1)
• Yohimbina	}	Selettivi (α_2)
• Triciclici		

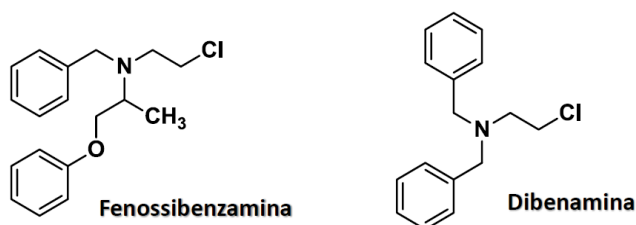
Figura 40 - α -antagonisti

- α_1**
- Ipertensione
 - Aritmie cardiache
 - Iperplasia prostatica benigna
- α_2**
- Non vi sono α_2 -antagonisti veramente selettivi per tale recettore
 - Alcuni sono impiegati come antidepressivi (α_{2A})
 - Potenzialmente possono essere utilizzati contro l'ipertensione (α_{2B} e α_{2C}) e l'obesità

Figura 41 - Impieghi terapeutici degli α -antagonisti

a) β -Aloalchilammine

Le β -Aloalchilammine agiscono con un meccanismo di tipo irreversibile, vale a dire che formano un legame covalente con la controparte recettoriale, impedendone l'interazione con il neurotrasmettitore. Appartengono a questa classe la **Fenossibenzamina** e la **Dibenamina**. La Fenossibenzamina presenta una maggiore selettività recettoriale rispetto alla Dibenamina in quanto riprende il farmacoforo della noradrenalina (figura 42).



Sono composti ad attività α -Bloccante **IRREVERSIBILE**

➡ **Farmaci Alchilanti** ⬅

Figura 42 - α -antagonisti diretti: β -aloalchilammine

Queste molecole inducono una forte riduzione del tono noradrenergico e sono utilizzate solo nei casi in cui è necessario interrompere l'attività simpatica, indipendentemente dagli effetti collaterali che ciò comporta. Per questa ragione, sono somministrate per curare il feocromocitoma, ossia una iperplasia delle cellule della midollare del surrene che determina un rilascio eccessivo di adrenalina, sebbene lo stimolo, che viaggia lungo l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, sia di bassa intensità.

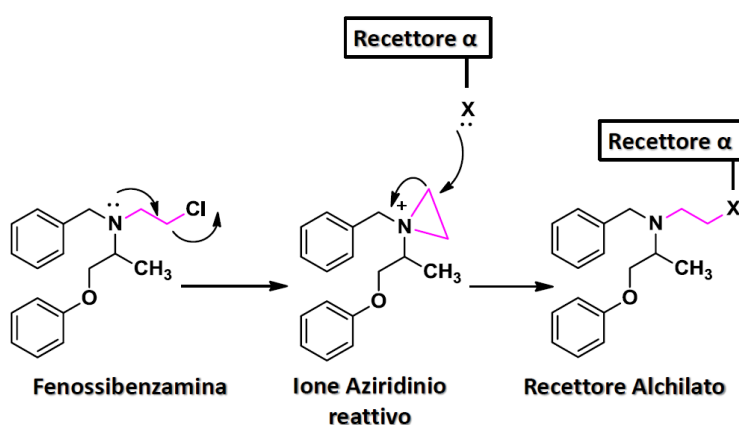
Meccanismo Alchilazione Adrenocettore

Figura 43 - α -antagonisti diretti: β -aloalchilammine

Questi farmaci ricordano le cosiddette mostarde azotate per il loro meccanismo alchilante: posseggono, infatti, un atomo di azoto alifatico terziario, quindi molto basico e incline con il doppietto elettronico ad attaccare un atomo di carbonio parzialmente depolarizzato in posizione β e adiacente a un atomo di cloro (da cui il nome di questi derivati β -aloalchilammine). Questo attacco intramolecolare genera uno ione aziridinio molto reattivo perché altamente tensionato che, in presenza di una serina o di un altro amminoacido simile del recettore α -adrenergico, dà

luogo a un legame covalente, secondo il meccanismo mostrato in figura 43. Tale alchilazione denatura la proteina, la quale perde la sua funzionalità e la possibilità come recettore di operare la sua variazione conformazionale. Pertanto, il recettore deve essere reinternalizzato dalla cellula, la quale, a sua volta, dovrà biosintetizzarlo ex-novo. Questi farmaci non mostrano alcuna selettività tra i diversi tipi di recettori e, quando somministrati, hanno più probabilità di sopprimere il recettore adrenergico che è presente in misura maggiore nell'organismo. Del resto, sussiste una certa somiglianza strutturale con la noradrenalina che indirizza queste molecole al recettore adrenergico.

b) Tetrammine disolfuro

Le Tetrammine disolfuro, come la sottoclasse precedente, agiscono con un meccanismo di tipo irreversibile. Sono, tuttavia, meno potenti rispetto alla Fenossibenzamina e alla Dibenamina poiché è diversa la natura del legame con la controparte recettoriale. Appartiene a questa sottoclasse la **Benextramina**. Questa molecola è in grado di formare un ponte disolfuro con i recettori adrenergici; sebbene questo legame sia di tipo covalente, esso può essere scisso enzimaticamente permettendo in questo modo al recettore di legare nuovamente il neurotrasmettitore (figura 44).

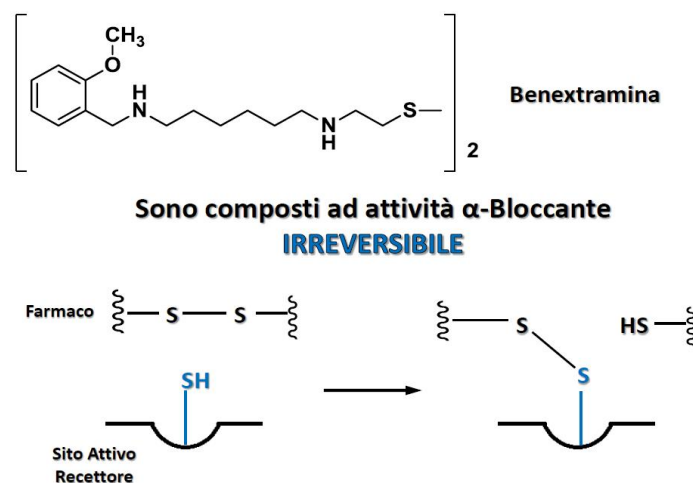


Figura 44 - α-antagonisti diretti: tetrammine disolfuro

c) Imidazoline

Le imidazoline, aventi attività antagonista, si ottengono dallo studio di molecole come il Piperossano (figura 45).

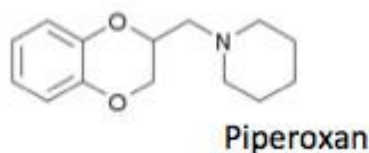
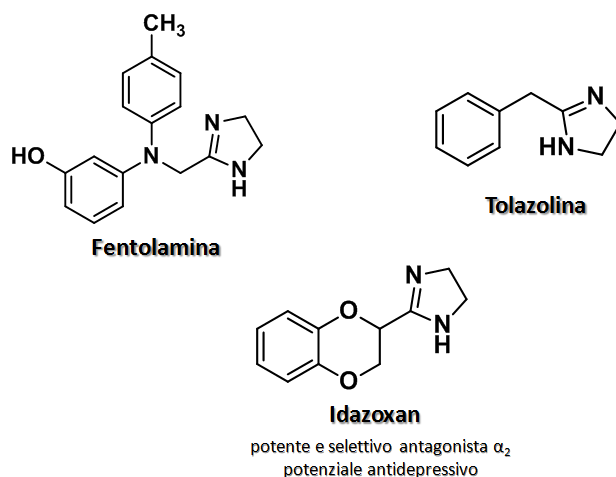


Figura 45 - Piperossano

Appartengono a questa classe, la **Fentolamina**, la **Tolazolina** e l'**Idazoxan**, (figura 46). quest'ultimo è entrato in sperimentazione come antidepressivo analogamente ai derivati triciclici Mirtazapina e Mianserina (figura 52).

Figura 46 - α -antagonisti diretti: imidazoline

La Fentolamina ha il farmacoforo della noradrenalina ma, poiché non ha l'anello catecolico, può essere considerata un agonista parziale. L'Idazoxan, avendo due atomi di ossigeno che mimano il gruppo ossidrilico (-OH) della noradrenalina, e non presentando l'anello catecolico, mantiene la selettività recettoriale senza però evocare l'attività intrinseca.

d) Chinossazoline

Le Chinossazoline sono delle molecole che hanno selettività verso i recettori α_1 . Appartengono a questa sottoclasse la **Prazosina** (figura 50), la **Terazosina**, la **Doxazosina**, la **Trimazosina**, l'**Alfuzosina** e la **Tamsulosina** (figure 47 e 48). Questi farmaci sono caratterizzati da una porzione chinossazolinica (in grado di formare dei deboli legami a idrogeno con la controparte recettoriale costituita dalle serine) e da un anello piperazinico, il quale reca una funzione ammidica. L'atomo di azoto protonabile, necessario a formare il legame ionico con l'aspartato 113, è rappresentato da quello terziario alifatico del nucleo piperazinico, mentre l'altro azoto del medesimo nucleo è di tipo ammidico. Questo azoto endociclico è difficilmente protonabile, per cui, per effetto della risonanza della funzione ammidica, si forma una carica parziale negativa sull'ossigeno, la quale risulta determinante nel contattare un sito, definito antagonista, rappresentato dall'asparagina 312 (figura 49). Il resto della molecola mostra altri tipici elementi che indirizzano verso l'antagonismo, per esempio i metossili dell'anello catecolico che formano interazioni più deboli e la funzione amminica in posizione 4 del nucleo 4-amino-6,7-dimetossichinazolinico, la quale mima il gruppo ossidrilico (-OH) in posizione β della noradrenalina, seppur dia luogo a un'interazione più debole. Le distanze farmacoforiche sono conservate dall'anello piperazinico che, in quanto tale, si ripiega mostrando una conformazione a sedia. L'Alfuzosina e la Tamsulosina hanno una maggiore selettività per il recettore α_{1A} espresso a livello della prostata: sono, infatti, adoperati nell'Ipertrofia Prostatica Benigna (IPB), perché rilassano le fibre muscolari lisce responsabili dell'ipercontrazione del trigono che occlude la vescica. In queste molecole, l'anello piperazinico è aperto completamente. Tutte le altre molecole sono utilizzate per l'ipertensione. Tra gli effetti collaterali, è particolarmente significativa l'ipotensione ortostatica che si manifesta nella prima fase dell'assunzione di questi farmaci.

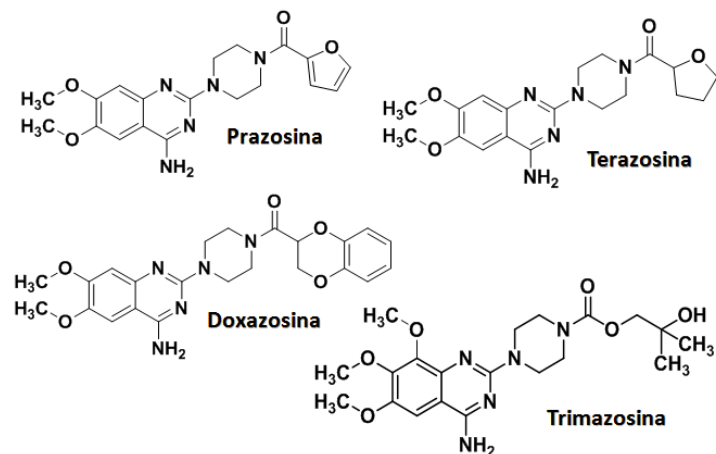
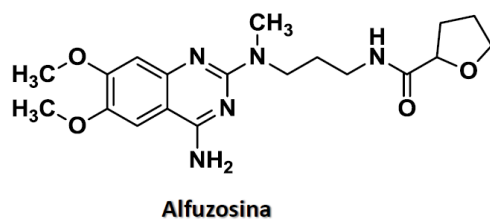
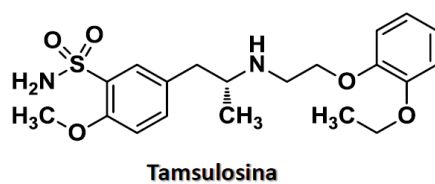


Figura 47 - α_1 -antagonisti selettivi: chinossazoline



Utilizzati nel
trattamento
dell'ipertrofia
prostatica benigna



selettivo per il sottotipo α_{1A}

Figura 48 - α_1 -antagonisti selettivi

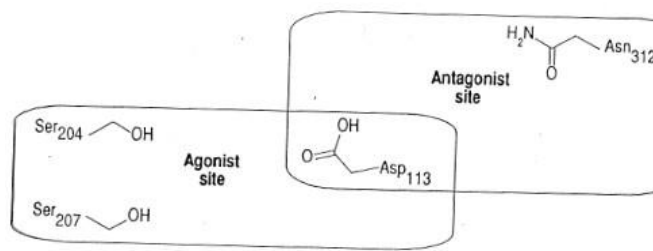
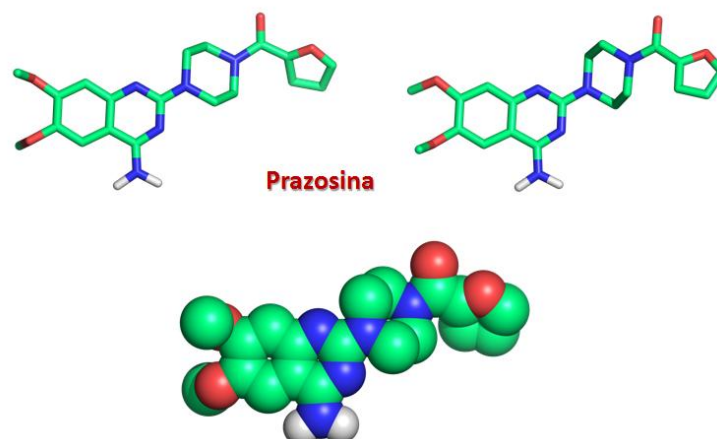
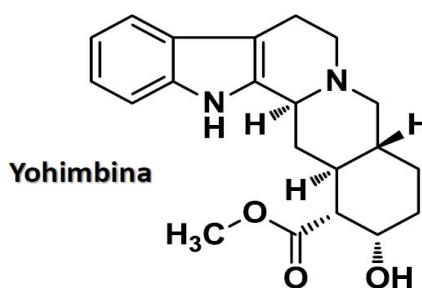


Figura 49 - Sito agonista e antagonista del recettore α_1 adrenergico

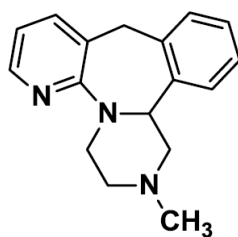
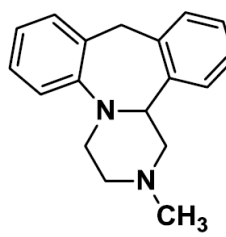
α_1 -Antagonisti Selettivi: Chinossazoline*Figura 50 - Struttura 3D della Prazosina***e) Yohimbina e Triciclici**

La **Mirtazapina**, **Mianserina** (triciclici) e la **Yohimbina** (figure 51 e 52) presentano selettività verso i recettori α_2 . L'antagonismo su questi recettori induce un aumento del tono noradrenergico, conseguente al maggior rilascio di noradrenalina. La Yohimbina è stata per lungo tempo usata per curare l'ipotensione posturale e l'impotenza maschile. Attualmente, per l'impotenza maschile sono preferiti farmaci più performanti come gli inibitori delle fosfodiesterasi (PDE). La **Mirtazapina** e **Mianserina** sono farmaci antidepressivi in quanto innalzano il tono dell'umore tramite il potenziamento della trasmissione noradrenergica.

*Pausinystalia Yohimbe*

Usata per trattare l'impotenza maschile e l'ipotensione posturale

Figura 51 - α_2 -antagonisti: Yohimbina

**Mirtazapina****Antagonista α_2** **Mianserina****Antagonista α_2 , H_1 , 5-HT₂**

Usati in terapia come Antidepressivi

Figura 52 - α_2 -antagonisti: derivati triciclici

15.10 FARMACI ADRENOLITICI SUI RECETTORI β

I farmaci β -antagonisti si dividono in

- Derivati ariletanolamminici**
- Derivati arilossipropanolamminici**
- Antagonisti indiretti**

Nello sviluppare i farmaci di questa classe, si è puntato sulla selettività verso i recettori β_1 che, attualmente, offre buoni risultati terapeutici. L'antagonismo sui recettori β_1 esercita un effetto cronotropo negativo, sfruttabile nella terapia dell'ipertensione. Al contrario, l'antagonismo verso i recettori β_2 e β_3 non mostra utilità terapeutica.

L'attivazione dei β -adrenocettori dà luogo ai seguenti effetti principali.

- Il rilassamento della muscolatura liscia (bronchiale, gastro-intestinale, della vescica)
- L'aumento della frequenza (**effetto cronotropo positivo**) e della forza di contrazione (**effetto inotropo positivo**) cardiache, oltre a un aumento della velocità di conduzione atrio-ventricolare (**effetto dromotropo positivo**) e a un'alterazione del ritmo (**effetto batmotropo positivo**)
- La lipolisi e la termogenesi

Figura 53 - Attivazione dei recettori β -Adrenergici

a) Derivati ariletanolamminici

I derivati ariletanolamminici sono stati progettati a partire dal β_1 -agonista, ossia l'**Isoprotenerolo** (figura 54). L'attività agonista, come è noto, dipende dai due ossidrilici (-OH): se al posto di questi gruppi si inseriscono due atomi di cloro, si ottiene il **Dicloroisoprotenerolo**, ossia un agonista parziale. L'attività antagonista si ottiene sostituendo i due atomi di cloro con un anello aromatico, in questo modo si ha il **Pronetalolo**, un antagonista puro. Tuttavia il Pronetalolo non trova impiego terapeutico in quanto si è rivelato un agente mutageno, poiché, presentando una struttura planare, è in grado di intercalarsi tra le eliche del DNA. L'uso dei β_1 -agonista, da un punto di vista terapeutico, ha come obiettivo ridurre la frequenza cardiaca che dipende da un equilibrio tra l'attività simpatica e parasimpatica. A questo proposito, è possibile prendere in considerazione dei farmaci che agiscono come agonisti parziali come per esempio il **Sotalolo**. Il Sotalolo è caratterizzato da un gruppo metansulfonamidico (-NHSO₂CH₃) che sostituisce il

gruppo ossidrilico (-OH), il cui azoto ha una debole basicità per la ridotta disponibilità elettronica. Il Dicloroisoprotenerolo, il Pronetalolo e il Sotalolo costituiscono la serie dei derivati ariletanolamminici. Il **Labetalolo** blocca sia i recettori α sia i recettori β con un rapporto di 1:3 ed è utilizzato in clinica per l'ipertensione (comprese le crisi da feocromocitoma) e per le aritmie (comprese l'evento anginoso).

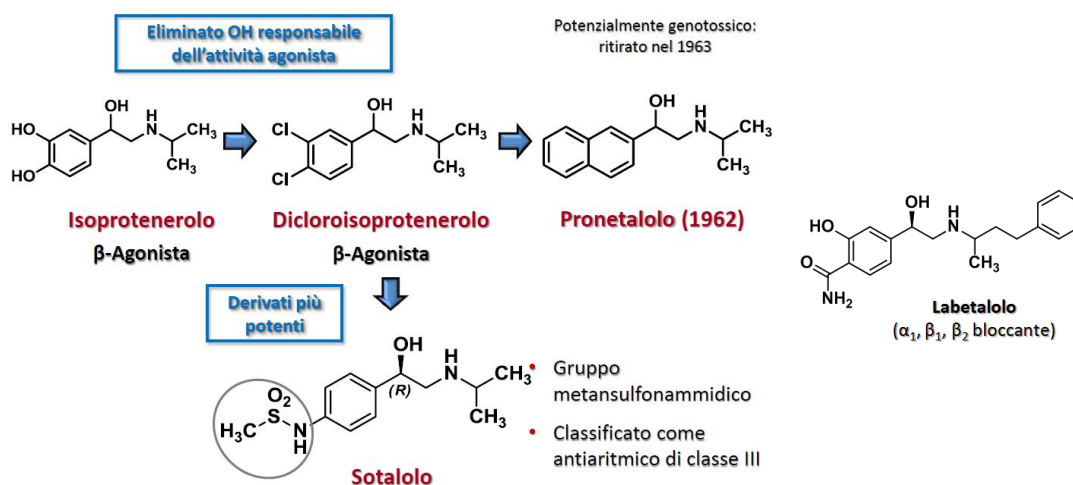


Figura 54 - β -antagonisti: derivati ariletanolamminici

b) Derivati arilossipropanolamminici

I derivati arilossipropanolamminici hanno come esponente il **Propranololo**, ricavato a partire dal Pronetalolo sul cui anello naftalenico è stato inserito un ponte ossimetilenico ($-\text{OCH}_2-$), dando luogo a farmaci β -bloccanti di seconda generazione caratterizzati da una migliore attività e da una ridotta tossicità (figure 55 e 56).

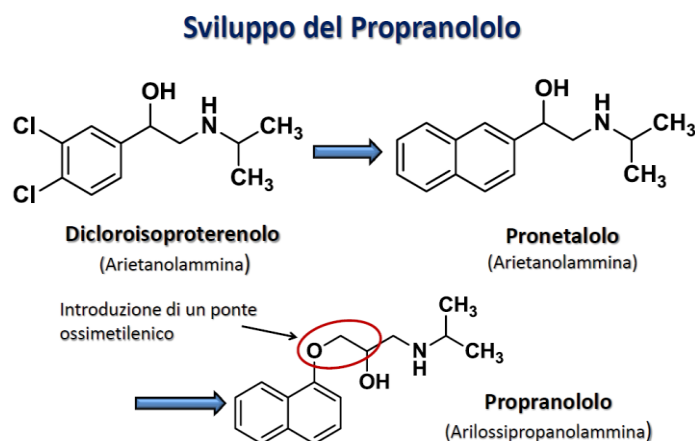


Figura 55 - β -antagonisti arilossipropanolamminici

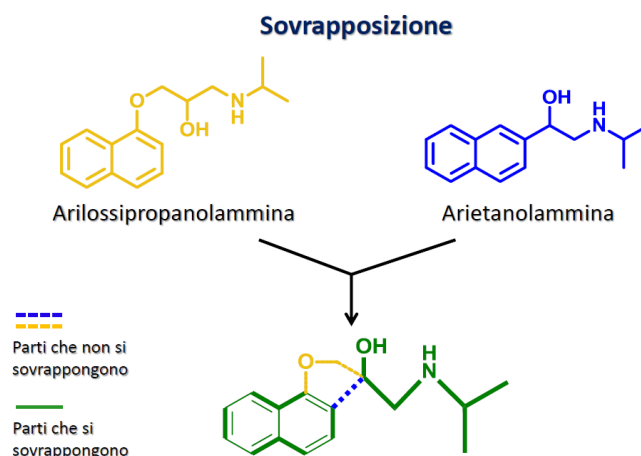


Figura 56 - Arilossipropanolammine e arietanolammine

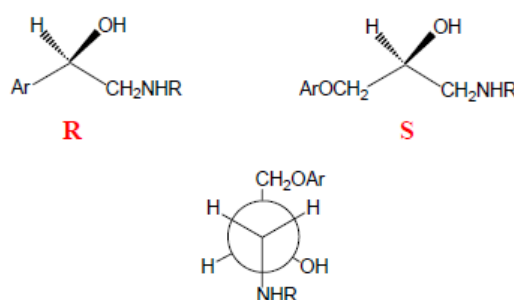
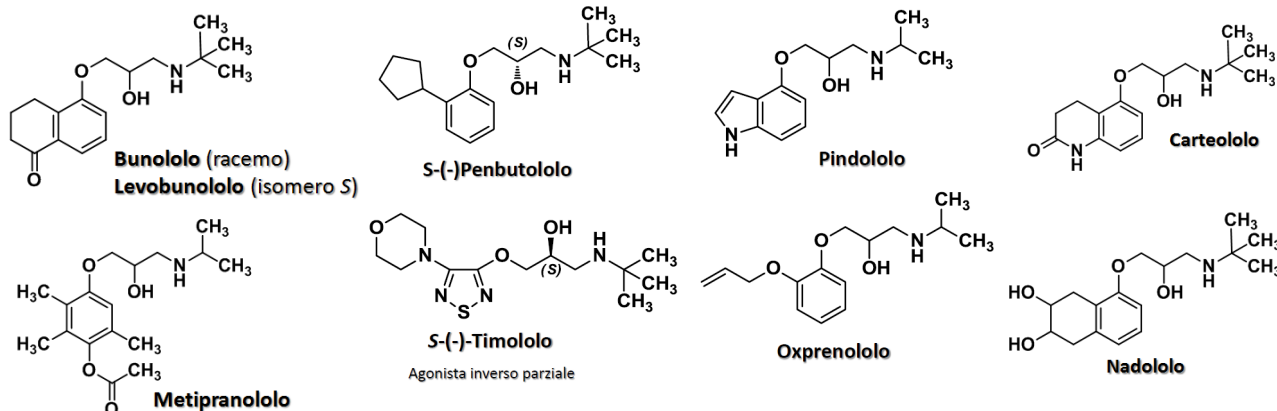


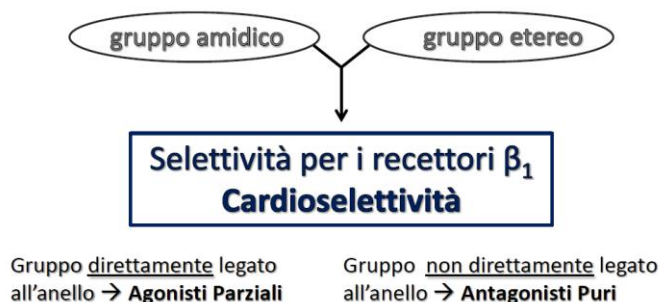
Figura 57 - Configurazione assoluta delle Ariletanolammine e delle Arilossipropanolammine

La catena propanolamminica è stata spostata dall'atomo di carbonio in posizione 2 a quello in posizione 1 del nucleo naftilico, ottenendo farmaci utilizzati nel trattamento delle aritmie (stabilizzante di membrana), dell'angina (riduzione del carico cardiaco) e dell'ipertensione (riduzione della frequenza cardiaca). Tuttavia, non si sono ottenuti farmaci selettivi e mostrano come effetti collaterali attività sui recettori β_2 . È importante sottolineare che dal passaggio dalle Ariletanolammine alle Arilossipropanolammine non cambia l'orientazione del gruppo ossidrilico (-OH), bensì solo l'attribuzione delle priorità dei gruppi chimici legati al carbonio asimmetrico (figura 57). Studi recenti hanno verificato che lo spostamento della catena carboniosa non impedisce al gruppo ossidrilico e a quello amminico di interagire correttamente con il recettore adrenergico (figura 56). Del resto, nelle Arilossipropanolammine si ha il vantaggio di ottenere molecole non planari e, quindi, non intercalanti le basi del DNA e, per questa ragione, non teratogene.

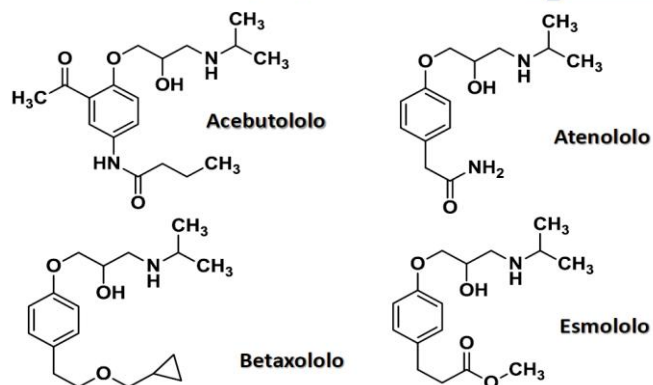
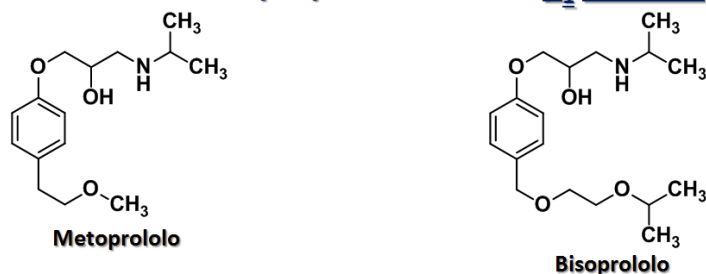
I derivati arilossipropanolamminici sono dei β -bloccanti non selettivi, ossia agiscono sui β_1 e β_2 . Questi farmaci possono risultare dannosi per coloro che sono predisposti alle crisi asmatiche in quanto, antagonizzando i recettori β_2 , evocano effetti broncocostrittivi. Altre molecole appartenenti a questa sottoclasse sono il **Pindololo**, il **Penbutololo**, il **Timololo**, l'**Oxprenololo**, il **Bunololo**, il **Metipranololo**, il **Carteololo** e il **Nadololo** (figura 58).

Derivati Arilossipropanolamminici non selettiviFigura 58 - β -antagonisti

Inizialmente, si pensava di poter ottenere la selettività antagonista verso i recettori β_1 ampliando con un gruppo terzobutilico l'ingombro sterico intorno all'azoto protonabile. Questa soluzione tuttavia non ha prodotto risultati soddisfacenti fin quando non si è tentato di ottenere un agonismo parziale anziché un antagonismo ai recettori β_1 . L'obiettivo era, infatti, ottenere l'effetto ipertensivo raggiungibile mediante la riduzione dei parametrici cardiaci. Da un punto di vista strutturale, ciò significava l'introduzione di elementi che mimassero l'anello catecolico ma avessero legami più deboli. Si è così giunti alle Arilossipropanolamminiche para-sostituite, che presentano in posizione para un gruppo etereo o ammidico capace di formare un legame a idrogeno con la controparte recettoriale di minore intensità. Se il gruppo etereo o ammidico è legato in modo diretto all'anello aromatico, si avrà l'agonismo parziale; se esso è legato in modo indiretto all'anello aromatico, si avrà l'antagonismo puro (figura 59).

Derivati Arilossipropanolamminici β_1 Selettivi**Arilossipropanolammine para-sostituite**Figura 59 - β -antagonisti

I farmaci β_1 selettivi sono l'**Acebutololo**, l'**Atenololo**, l'**Esmololo**, il **Betaxololo**, il **Metoprololo** e il **Bisoprololo** (figure 60 e 61). Queste molecole sono adoperate in terapia per la cura dell'ipertensione, dell'*angina pectoris*, delle aritmie, dell'infarto del miocardio e del glaucoma (figura 62).

Derivati Arilossipropanolamminici β_1 SelettiviFigura 60 - β -antagonisti**Derivati Arilossipropanolamminici β_1 Selettivi**Figura 61 - β -antagonisti

Tutte queste molecole, chiamate β_1 antagonisti o β_1 bloccanti selettivi sono di fatto degli agonisti parziali che raggiungono l'obiettivo terapeutico desiderato attraverso una maggiore cardioselettività e un'attività ridotta del tono adrenergico. In tal modo, esse sono capaci di abbassare i livelli di AMP ciclico a livello del nodo seno-atriale e ridurre, di conseguenza, la frequenza cardiaca (effetto antipertensivo).



- **Ipertensione**



- **Angina Pectoris**
- **Aritmie Cardiache**
- **Infarto Miocardio**



- **Glaucoma**

Figura 62 - β -Antagonisti: Indicazioni terapeutiche

La figura 63 riepiloga tutti i requisiti strutturali necessari per una interazione con il recettore β adrenergici.

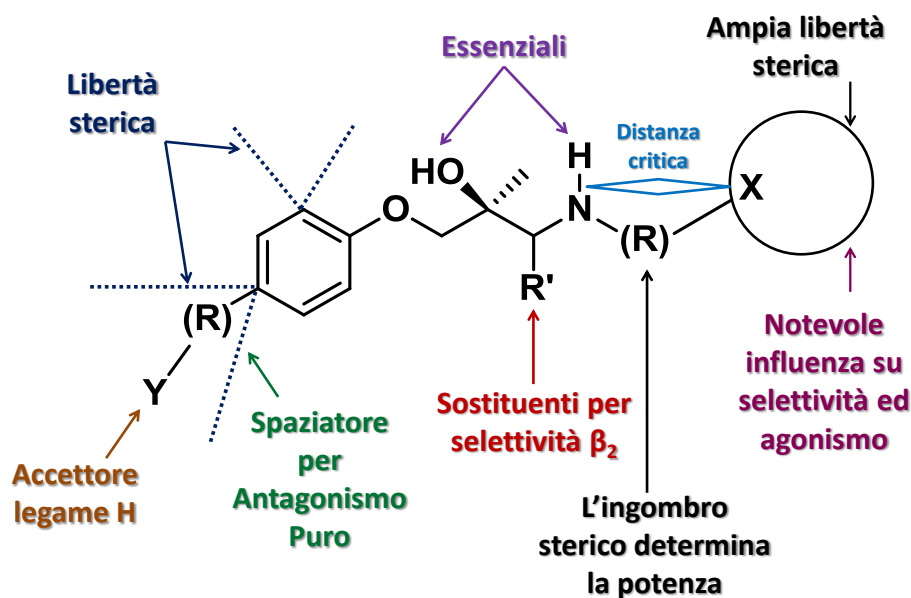


Figura 63 - β -Adrenergici: requisiti strutturali

c) Antagonisti indiretti

Gli Antagonisti indiretti sono farmaci che inibiscono una fase della biosintesi della noradrenalina. Appartengono a questa sottoclasse l' **α -Metiltirosina** e la **Carbidopa**. L' α -Metiltirosina e la Carbidopa agiscono sull'enzima tirosina idrossilasidando luogo alla formazione dell' α -metildopa, un substrato meno affine per l'enzima DOPA decarbossilasi in quanto è ingombrata stericamente. Ciò comporta una riduzione della produzione di dopamina e, conseguentemente, di noradrenalina (figura 64).

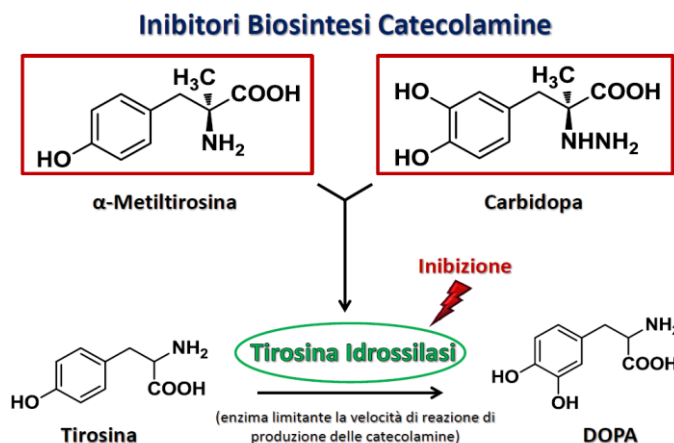
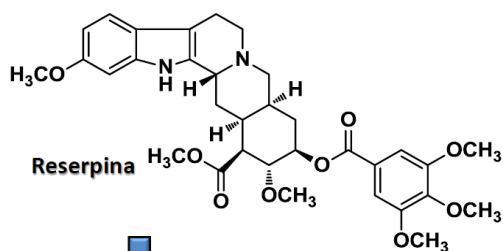
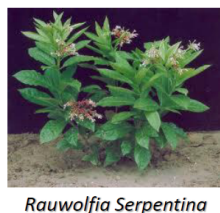


Figura 64 - Antagonisti adrenergici indiretti

La Reserpina è un alcaloide di origine naturale ricavato dalla pianta *Rauwolfia Serpentina* (figura 51). Fino agli anni Settanta, la Reserpina era utilizzata per il controllo dell'ipertensione in associazione ai farmaci diuretici. È stato poi scoperto che il suo impiego ha come effetto collaterale la depressione, una patologia connessa all'abbassamento del tono serotoninergico a livello del SNC. La Reserpina si lega infatti alle vescicole presinaptiche e, impedendo a queste ultime di internalizzare la serotonina, la dopamina e la noradrenalina, induce una riduzione del tono di queste amine che, se da un lato permette il controllo dell'ipertensione, dall'altro provoca la

depressione. Da un punto di vista chimico, l'interazione con le vescicole presinaptiche avviene mediante la formazione di un legame che coinvolge la carica negativa della vescicola e la carica positiva dell'azoto appartenente alla molecola. Per questa ragione, anche molecole quali il **Bretilio**, il **Guanadrel** e la **Guanetidina**, si comportano come la Reserpina, legando le vescicole presinaptiche e abbassando il tono dopaminergico, serotoninergico o noradrenergico (figura 65).

Inibitori deposito di Catecolamine



- Farmaco utilizzato come antipertensivo e antipsicotico fino agli anni '50
- Ritirato dal commercio perché pro-depressivo

Figura 65 - Antagonisti adrenergici indiretti

Inibitori deposito di Catecolamine

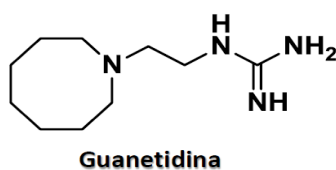
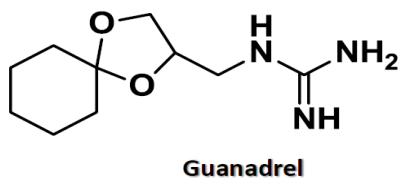
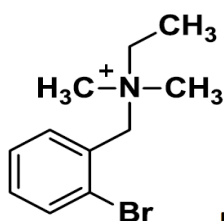
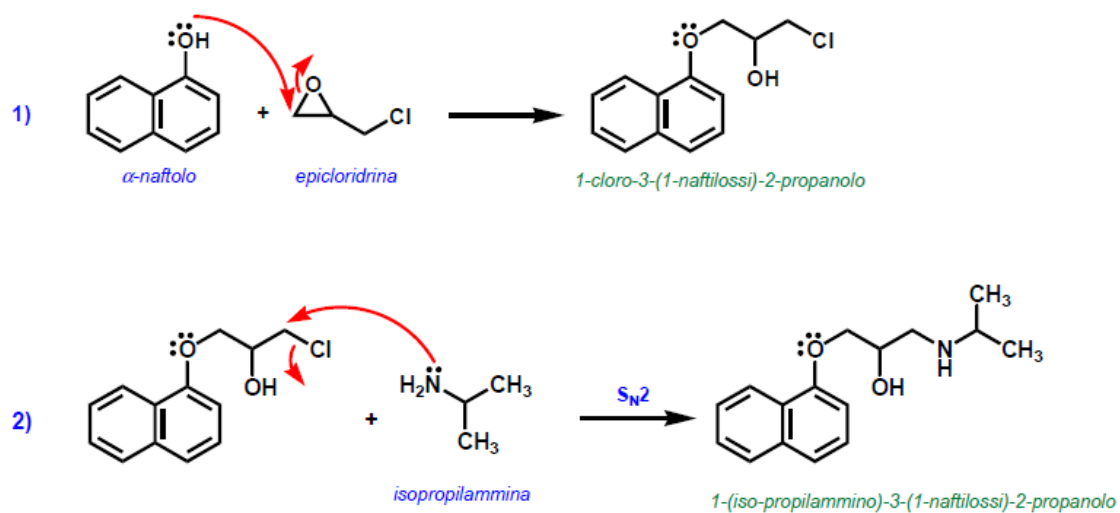


Figura 66 - Antagonisti adrenergici indiretti

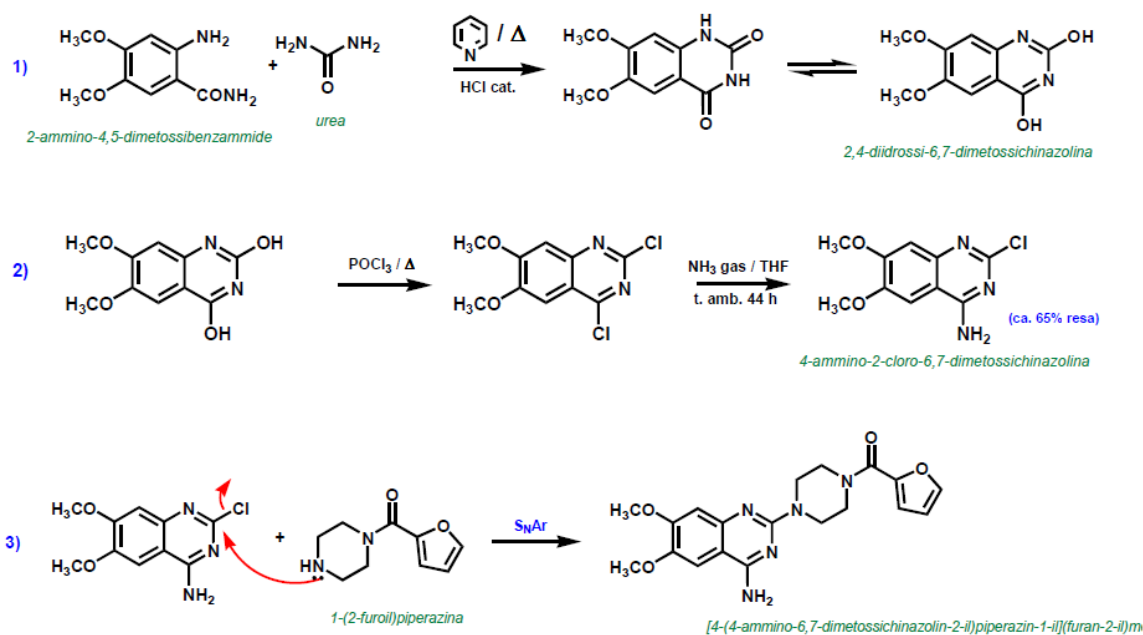
Sintesi

PROPRANOLOLO



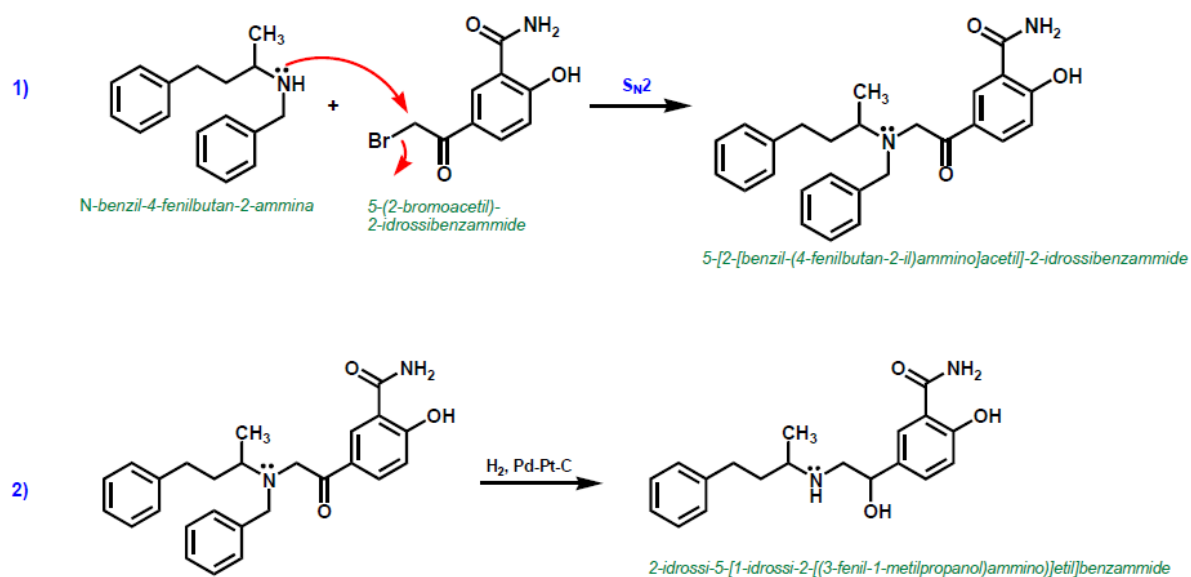
ANNOTAZIONI

PRAZOSINA



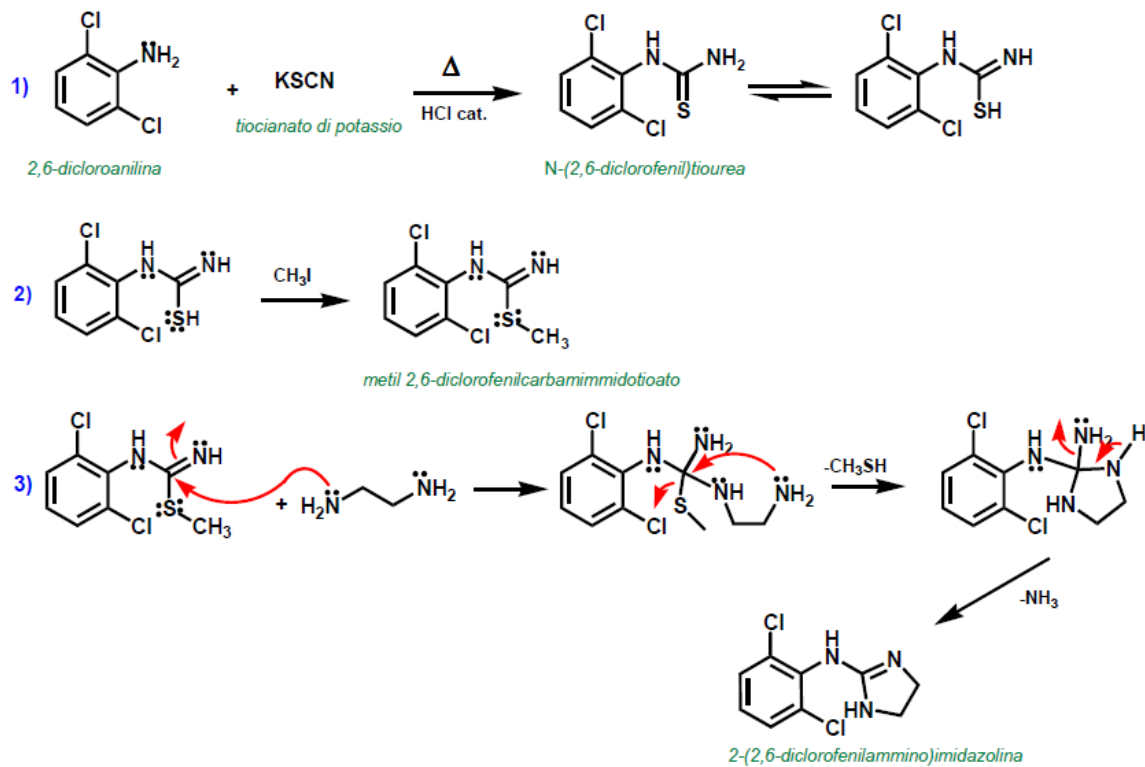
ANNOTAZIONI

LABETALOLO



ANNOTAZIONI

CLONIDINA



ANNOTAZIONI

Capitolo Sedicesimo

Farmaci che agiscono sulla trasmissione colinergica

PUNTI CHIAVE

- ✓ I farmaci colinergici agiscono sul Sistema Nervoso Parasimpatico.
- ✓ Nel Sistema Nervoso Parasimpatico, sia a livello pre-gangliare, che post-gangliare, il neurotrasmettitore è l'acetilcolina.
- ✓ L'acetilcolina interagisce con due tipi di recettori: i muscarinici e i nicotinici.
- ✓ I farmaci muscarinici comprendono tre diverse classi: a) agonisti muscarinici; b) antagonisti muscarinici; c) inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE), vale a dire agonisti indiretti.
- ✓ I farmaci attivi sui recettori nicotinici si distinguono in nicotino-mimetici e anti-nicotinici. I farmaci nicotino-mimetici sono agonisti recettoriali e possono essere sfruttati per il trattamento delle malattie neurodegenerative e cognitive e dei disordini psichiatrici. Gli anti-nicotinici, invece, si suddividono in due classi, i ganglioplegici e i bloccanti neuromuscolari.

16.1 INTRODUZIONE

Il Sistema Nervoso (SN) è diviso in Sistema Nervoso Centrale (SNC) e Sistema Nervoso Periferico (SNP). Il SNC è costituito dal midollo spinale e dall'encefalo, il SNP dai nervi cranici e dai nervi spinali. Il SNP può essere diviso, a sua volta, in Sistema Nervoso Somatico – a cui sono ascritte tutte le risposte volontarie dell'individuo – e Sistema Nervoso Autonomo (SNA) o vegetativo, a cui sono ascritte tutte le risposte involontarie. Infine, il SNA comprende il Sistema Nervoso Parasimpatico e Simpatico.

Il Sistema Nervoso Simpatico è responsabile delle risposte definite di *attacco e fuga* mentre il Sistema Nervoso Parasimpatico è deputato al riposo, al recupero e alla digestione (figura 1).

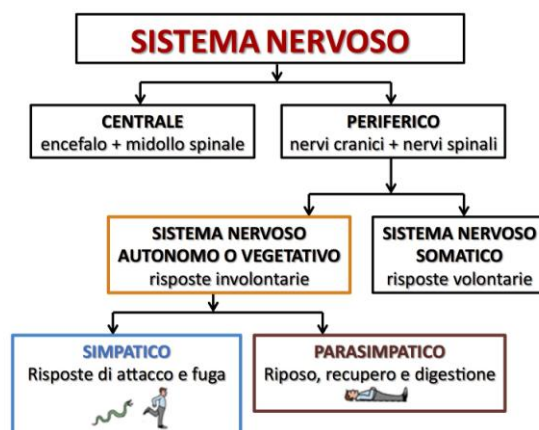


Figura 1 - Sistema Nervoso

Il SNA è costituito da neuroni pre-gangliari e neuroni post-gangliari, motivo per il quale ci sono dei neurotrasmettitori che permettono i collegamenti tra queste strutture (figura 2).

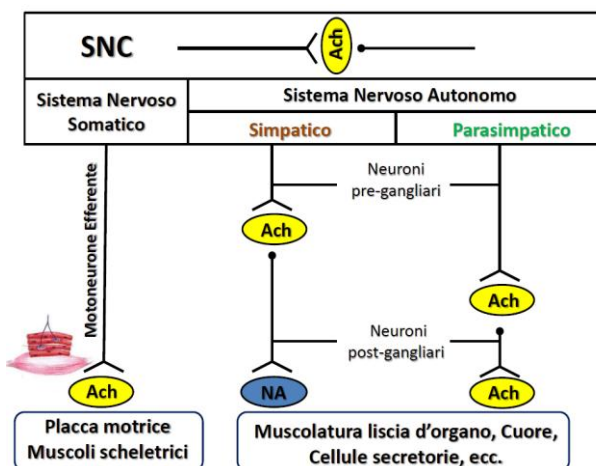


Figura 2 - Sistema Nervoso

Nel Sistema Nervoso Simpatico, a livello pre-gangliare, il neurotrasmettitore è l'**acetilcolina** (ACh), mentre a livello post-gangliare può essere l'**adrenalina** o la **noradrenalina**. Nel sistema Nervoso Parasimpatico, sia livello pre-gangliare, sia post-gangliare, il neurotrasmettitore è l'ACh. Questo neurotrasmettitore è deputato anche alla contrazione muscolare a livello della placca neuromuscolare nel Sistema Nervoso Somatico.

I due Sistemi, Simpatico e Parasimpatico, mediano azioni antagoniste tra di loro: il Sistema Nervoso Simpatico funge da attivatore di un organo, invece, il Sistema Nervoso Parasimpatico funge da inibitore (figura 3).

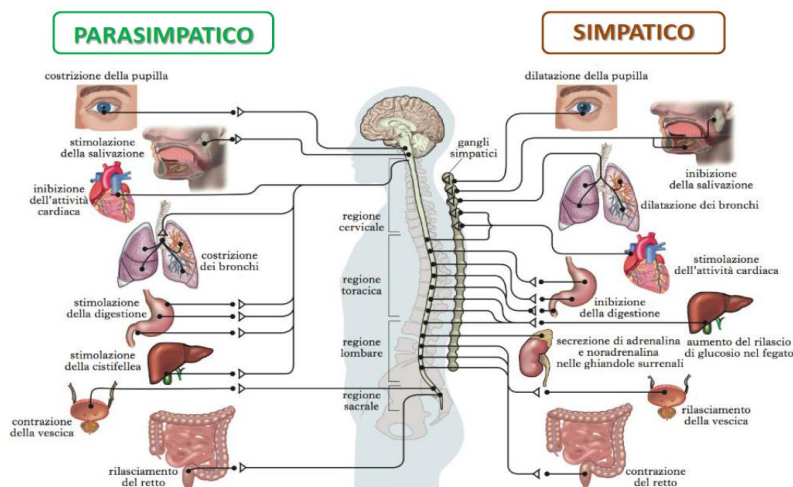


Figura 3 - Sistema Nervoso Autonomo

Questo capitolo sarà dedicato ai farmaci che agiscono sul Sistema Nervoso Parasimpatico. Come si evince dalla figura 4, gli effetti mediati dal Sistema Nervoso Parasimpatico sono:

- costrizione della pupilla (miosi);
- aumento delle secrezioni ghiandolari;
- inibizione dei parametri cardiaci;
- broncocostrizione;
- stimolazione delle secrezioni gastriche e della peristalsi intestinale;
- diminuzione del tono dello sfintere e contrazione del muscolo detrusore con conseguente diuresi.

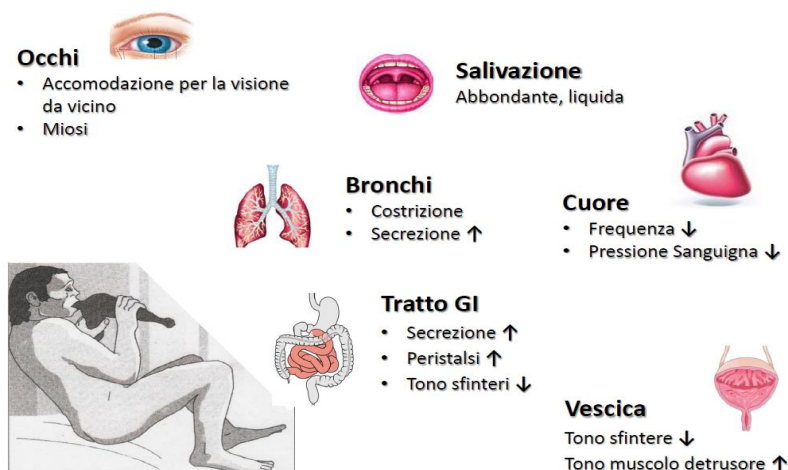


Figura 4 - Attivazione parasimpatica

16.2 SINTESI, DEGRADAZIONE E INTERAZIONI RECETTORIALI DELL'ACETILCOLINA

L'ACh è il neurotrasmettitore di tutti gangli, della giunzione neuromuscolare e delle sinapsi post-gangliari del Sistema Nervoso Parasimpatico (figura 5).

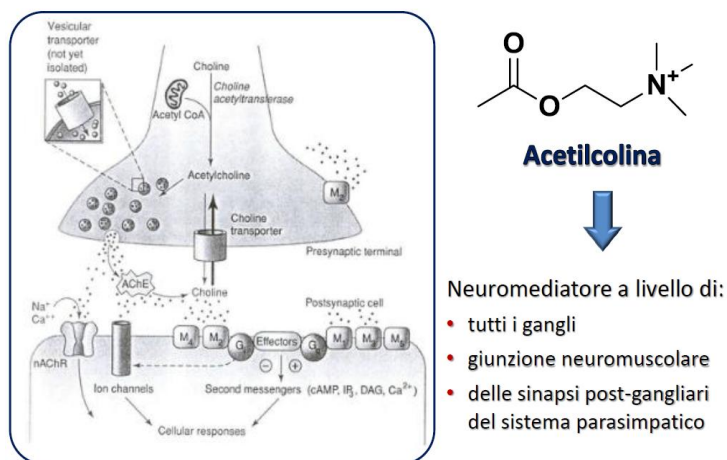


Figura 5 - Acetilcolina: sinapsi colinergica

L'ACh è biosintetizzata (figura 6) a partire dall'amminoacido serina, che si trasforma in etanolammina, per una decarbossilazione effettuata dall'enzima serina decarbossilasi. Un altro enzima, l'etanolammina N-metiltransferasi, produce la colina, un derivato ammonico quaternario con una carica positiva localizzata sull'azoto. La colina diventa, successivamente, substrato dell'enzima colina acetiltransferasi, che trasporta un gruppo acetile dall'Acetil Coenzima A alla colina, dando luogo all'ACh.

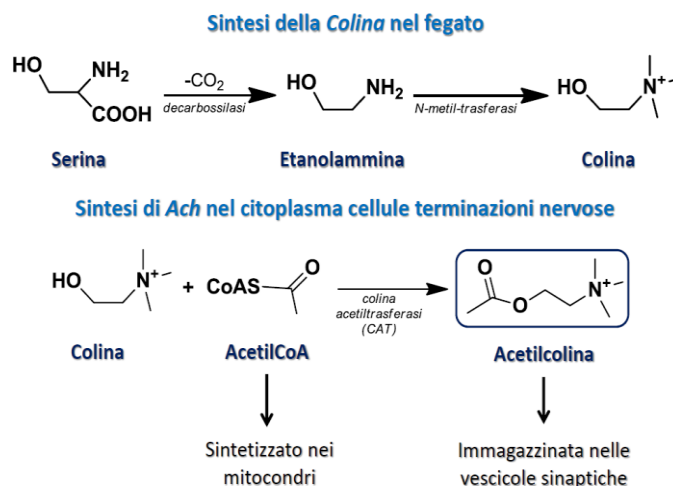


Figura 6 - Acetilcolina: biosintesi

L'ACh, dopo aver espletato la propria azione sui recettori, è metabolizzata dall'enzima acetilcolinesterasi (AChE), dotato di un'elevatissima selettività per il suo substrato (ossia l'ACh), degradandolo molto velocemente. L'attività catalitica dell'AChE prende avvio con il riconoscimento dell'ACh attraverso un'interazione tra la carica negativa dell'amminoacido triptofano in posizione 84 dell'enzima e la carica positiva presente sull'azoto quaternario. La vera e propria attività catalitica si manifesta in un sito dell'AChE, nel quale l'amminoacido serina in posizione 200 si lega, mediante il suo gruppo idrossilico (-OH), con un meccanismo di addizione e poi di eliminazione, al carbonio carbonilico dell'ACh (figure 7 e 8).

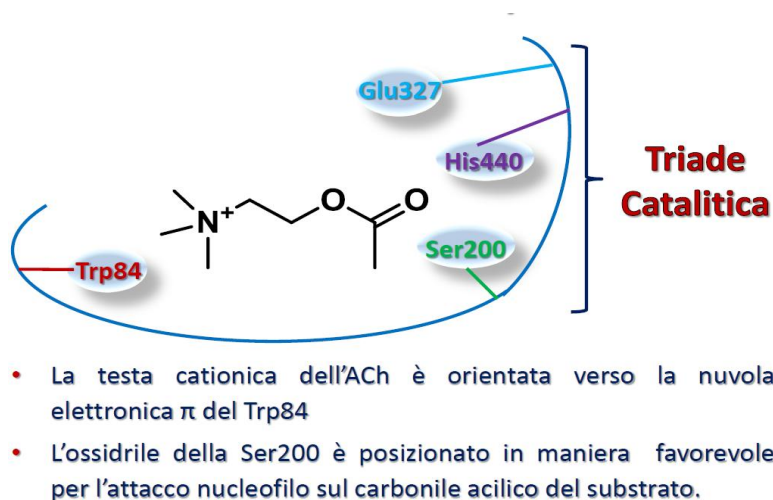


Figura 7 - Interazioni AChE/ACh

Questo processo permette la formazione di un intermedio tetraedrico, la cui scissione produce la colina e la serina acetilata. Infine, il sito catalitico è rigenerato per idrolisi (figura 9).

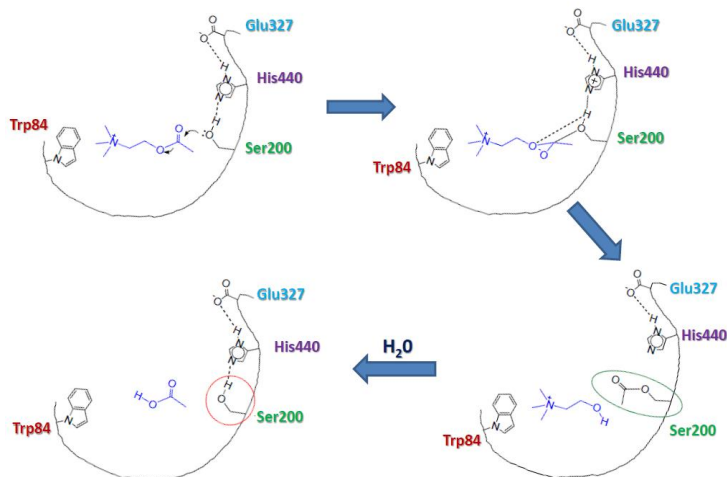


Figura 8 - AChE: meccanismo di idrolisi

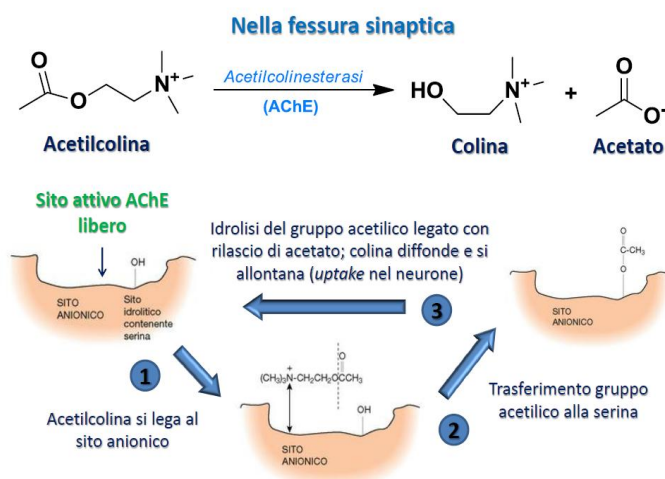
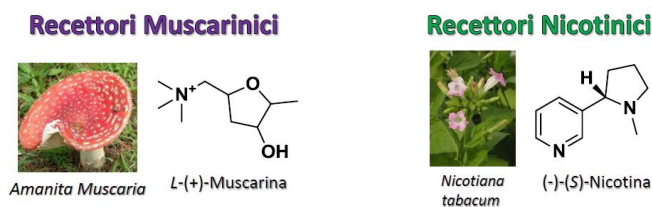


Figura 9 - Acetilcolina: biodegradazione

L'ACh interagisce con due tipi di recettori: i muscarinici e i nicotinici. I recettori muscarinici sono così chiamati in quanto la muscarina, un alcaloide di origine naturale derivante dall'*Amanita Muscaria* (un fungo tossico), è stato il primo agonista selettivo a essere stato scoperto (figura 10).



ACh è il messaggero naturale di entrambe le classi di recettori

Queste due classi di recettori, oltre per l'affinità verso differenti agonisti e antagonisti, differiscono per:

- Localizzazione
- Funzione
- Architettura molecolare
- Meccanismo biochimici connessi con la loro attivazione

Figura 10 - Recettori colinergici

Analogamente, i recettori nicotinici traggono il loro nome dalla nicotina, una sostanza presente nelle foglie di *Nicotiana Tabacum*. Questi due recettori differiscono per la localizzazione nell'organismo, per la funzione, per l'architettura molecolare e per i meccanismi biochimici connessi alla loro attivazione.

L'ACh è una molecola molto flessibile che presenta i seguenti punti farmacoforici (figura 11):

1. L'azoto quaternario carico positivamente, responsabile di un'interazione ionica;
2. La funzione esterea che presenta un ossigeno carbonilico e un ossigeno estereo, responsabili della formazione dei legami a idrogeno.

Questi punti farmacoforici sono connessi tra loro da una catena alchilica altamente flessibile, per cui è possibile avere distanze farmacoforiche nello spazio completamente diverse. Per tale ragione, l'ACh si può adattare a diversi siti recettoriali.

Le diverse interazioni dell'ACh sono state comprese grazie allo studio dell'attività di una coppia di molecole, rappresentanti l'ACh ciclizzata, aventi entrambe un ciclo a tre termini ma caratterizzate da una diversa disposizione spaziale dei sostituenti. Si è, infatti, dimostrato che la conformazione *trans* dell'ACh ciclizzata, in cui l'estere e l'azoto si trovano ai lati opposti, è cento volte più attiva e selettiva verso i recettori muscarinici. Invece, in conformazione *cis*, in cui l'estere e l'azoto si trovano sullo stesso lato, l'ACh non è attiva né sul recettore nicotinico né su quello muscarinico.

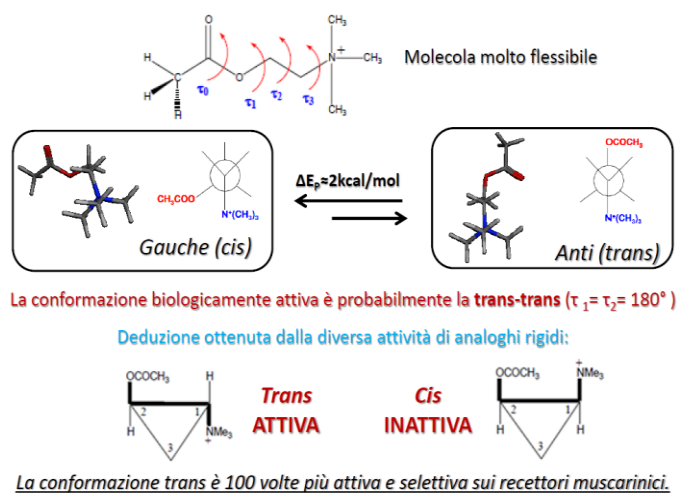


Figura 11 - Acetilcolina: proprietà conformazionali

Da un punto di vista di interazione recettoriale, l'ACh attiva il recettore muscarinico sfruttando tre diverse tipologie di legame (figura 12):

- a. un legame ionico tra l'azoto quaternario e il sito anionico;
- b. un legame a idrogeno, in cui è coinvolto un atomo di ossigeno estereo;
- c. un legame con il gruppo metile ($-\text{CH}_3$) in un sito apolare del recettore.

Per quanto riguarda il recettore nicotico, i legami formati dall'ACh, sono solamente due:

1. un legame ionico tra l'azoto quaternario e la zona anionica;
2. un legame a idrogeno in cui è coinvolto l'ossigeno carbonilico e non quello estereo.

Queste diverse interazioni recettoriali sono alla base dello sviluppo di farmaci selettivi verso una tipologia recettoriale piuttosto che l'altra.

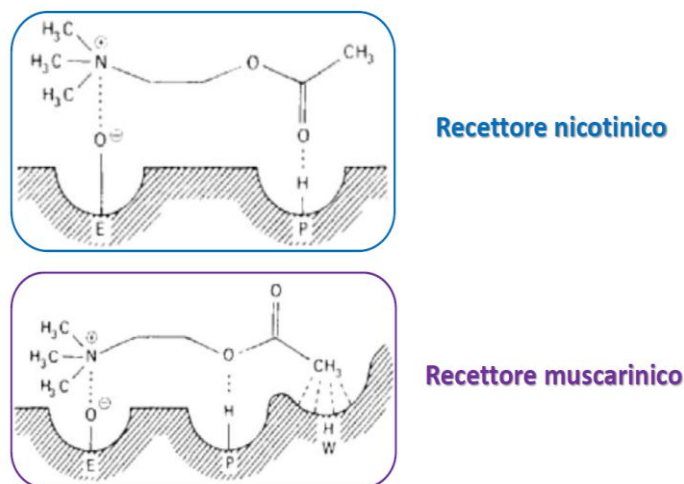


Figura 12 - Interazioni ACh - recettore

16.3 RELAZIONE STRUTTURA-ATTIVITÀ DELL'ACETILCOLINA

Le relazioni struttura-attività (SAR) dell'ACh sono riassunte nella figura 13. La testa ammonica quaternaria è indispensabile per l'attività, e l'affinità per il recettore è massima quando l'atomo di azoto è sostituito con tre gruppi metilici ($-\text{CH}_3$). Inoltre, modifiche strutturali sul gruppo estereo riducono l'attività della molecola. La presenza di un gruppo metile ($-\text{CH}_3$) in posizione β rende meno polare il carbonio carbonilico ($\text{C}=\text{O}$) e, pertanto, la molecola diventa meno sensibile all'attività dell'enzima AChE; viceversa, un gruppo metile in posizione α crea un altro centro chirale in cui l'eutomero non è più attivo dell'ACh. Infine, l'introduzione di gruppi aromatici o ciclici sul gruppo estereo portano all'antagonismo.

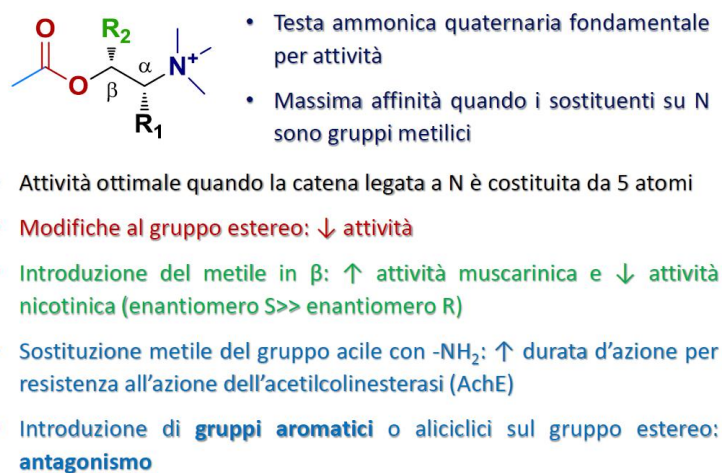


Figura 13 - Acetilcolina: SAR

16.4 FARMACI MUSCARINICI

I farmaci muscarinici comprendono tre diverse classi (figura 14):

- agonisti muscarinici**
- inibitori dell'AChE (agonisti indiretti)**
- antagonisti muscarinici**

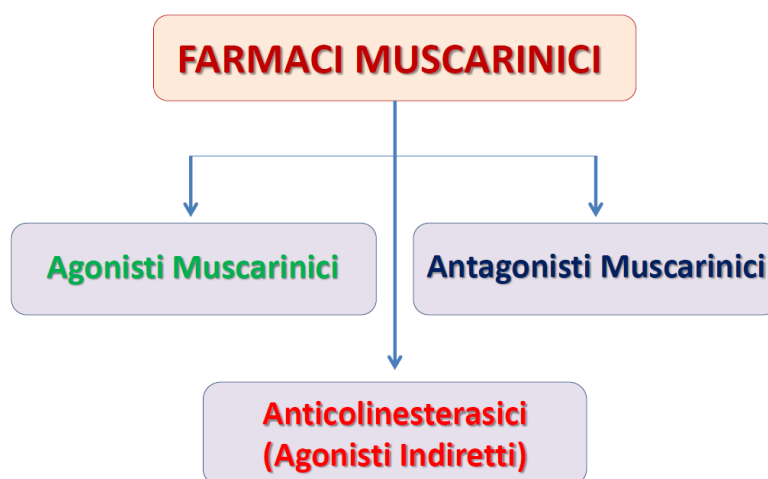


Figura 14 - Farmaci muscarinici

I recettori muscarinici sono metabotropici, ossia accoppiati a proteine G, e costituiti da sette eliche transmembranarie, con una porzione ammino-terminale extracellulare e una porzione carbossi-terminale intracellulare (figura 15).

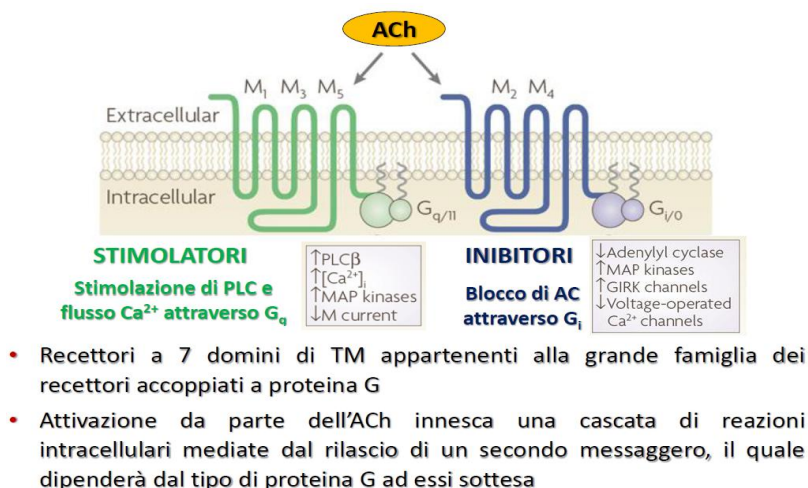


Figura 15 - Recettori muscarinici

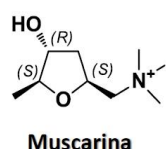
Questi recettori, una volta attivati, a seconda della proteina G sottesa, mediano diverse trasduzioni del segnale. Esistono cinque sottotipi di recettori muscarinici: M_1 , M_2 , M_3 , M_4 e M_5 . I recettori dispari (M_1 , M_3 e M_5) sottendono una proteina G_q , mentre i recettori pari (M_2 e M_4) sottendono a una proteina G_i . La localizzazione e le funzioni esplicate dall'attivazione di suddetti recettori sono riassunte nella figura 16.

Sottotipi	Localizzazione	Risposta
M₁ (G_q)	<ul style="list-style-type: none"> • Cervello • Ghiandole salivari e gastriche • Gangli SNA 	Memoria, controllo motorio Secrezione Risposta Eccitatoria
M₂ (G_i)	<ul style="list-style-type: none"> • Cuore • Cervello (presinaptici) • Muscolatura Liscia 	Effetto cronotropo, inotropo e dromotropo negativo Risposta Inibitoria Rilassamento
M₃ (G_q)	<ul style="list-style-type: none"> • Muscolatura Liscia • Ghiandole salivari, gastriche ed endocrine • Cervello • Occhio • Vasi sanguigni 	Contrazione Secrezione Risposta Eccitatoria Accomodazione visiva Vasodilatazione
M₄ (G_i)	<ul style="list-style-type: none"> • Cervello 	?, Controllo motorio
M₅ (G_q)	<ul style="list-style-type: none"> • Cervello 	?, Apprendimento, memoria, controllo motorio

Figura 16 - Recettori muscarinici

a) Agonisti muscarinici

Il primo agonista muscarinico selettivo a essere stato scoperto, è la muscarina, una sostanza velenosa. Da un punto di vista strutturale, questa molecola rappresenta una ciclizzazione dell'ACh in cui manca l'ossigeno carbonilico mimato dal gruppo idrossilico (-OH) in posizione 4 del tetraidrofurano. Questo alcaloide ha tre centri chirali. L'eutomero (il conformero attivo) ha configurazione 2S, 4R e 5S, dove il gruppo idrossilico (-OH) in posizione 4 mima al meglio l'ossigeno carbonilico dell'ACh. L'ingestione accidentale di questo veleno causa emesi, diarrea, minzione incontrollata, crampi, sudorazione, bradicardia, ipotensione e broncospasmo, effetti provocati dall'attivazione non selettiva dei sottotipi recettoriali muscarinici (figura 17).



Alcaloide velenoso contenuto nell'*Amanita muscaria* e in altre specie di funghi appartenenti ai generi *Inocybe* e *Clitocybe*.

- Strutturalmente correlata all'ACh
- Stereochimica → specifica per l'attività
 - tutti gli analoghi attivi hanno questa configurazione
 - gli altri isomeri hanno attività nettamente inferiore

L'ingestione accidentale del veleno causa: emesi, diarrea, urinazione incontrollata, crampi, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, broncospasmo, miosi

Figura 17 - Agonisti muscarinici

Dalla struttura della muscarina sono state ricavate alcune molecole, quali il **Diossalano**, l'**Ossatiolano** e il **Muscarone**, che hanno un'attività ridotta (figura 18). Queste sostanze menzionate non hanno utilizzo terapeutico, ma costituiscono la base per lo sviluppo di farmaci agonisti muscarinici.

Composto	Struttura	Attività
ACh		1
Muscarina		0.9
Diossalano		0.7
Ossatiolano		0.4
Muscarone		0.1



Figura 18 - Agonisti muscarinici: derivati muscarina

I primi farmaci a essere utilizzati in terapia sono stati la **Pilocarpina**, la **Tiopilocarpina**, l'**Ossotremorina** e l'**Arecolina** (figure 19, 20 e 21).

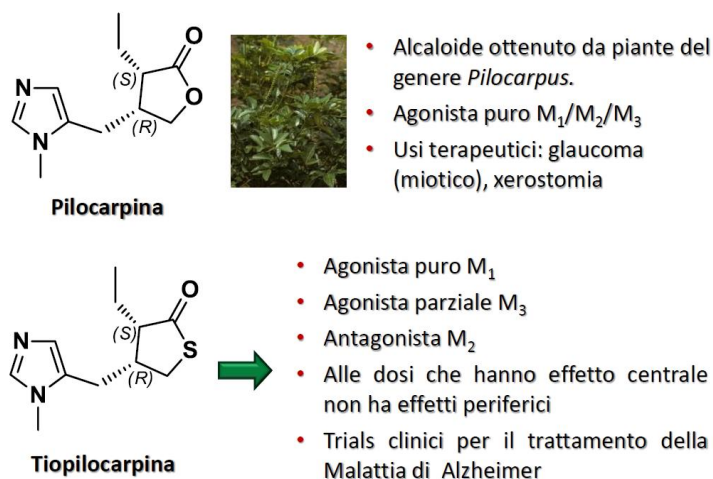
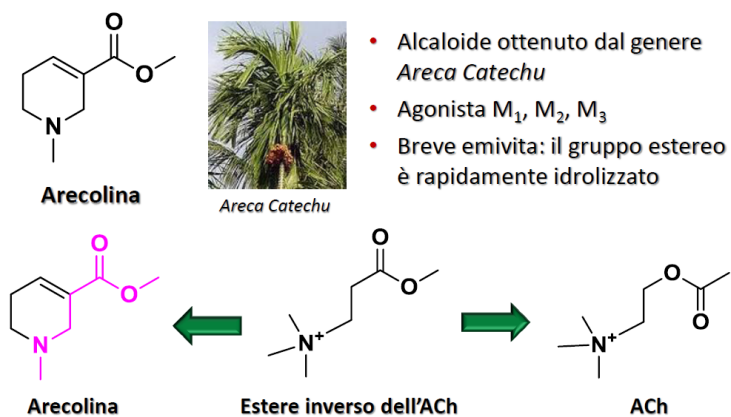
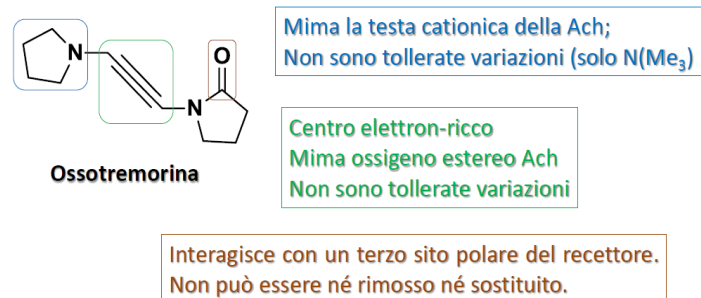


Figura 19 - Agonisti muscarinici



Sviluppati numerosi derivati al fine di trovare agonisti selettivi e in grado di superare la BEE per il trattamento del morbo di Alzheimer

Figura 20 - Agonisti muscarinici



- Alcaloide sintetico non selettivo
- Produce atassia, tremori e spasticità simil-parkinsoniani
- Non ha impiego clinico, ma viene utilizzata come molecola per lo studio di altri farmaci ad attività antiparkinsoniana

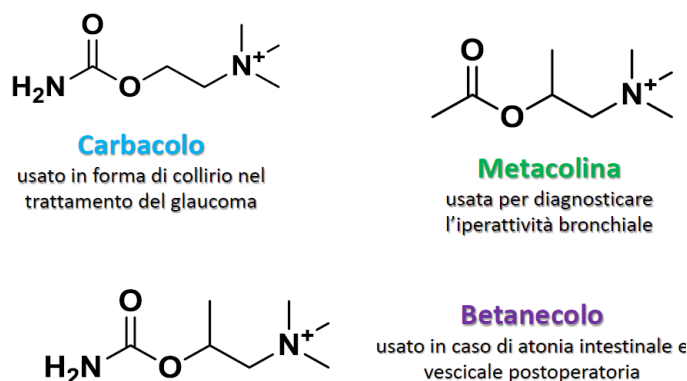
Figura 21 - Agonisti muscarinici

La Pilocarpina, un alcaloide contenuto nelle foglie di *Pilocarpus*, ha una funzione lattonica ed è un agonista puro, selettivo verso i recettori M₁, M₂ e M₃, utilizzato in terapia nel trattamento del glaucoma e della xerostomia. La Tiopilocarpina ha un tioestere ciclizzato ed è un agonista puro verso i recettori M₁, un agonista parziale verso i recettori M₃ e un antagonista verso i recettori M₂. Questo farmaco è utilizzato nei trial clinici per i soggetti affetti da Alzheimer.

L'Arecolina, un alcaloide ottenuto da piante di *Areca Catechu*, è un agonista verso i recettori M₁, M₂ e M₃, che presenta una brevissima emivita, in quanto è rapidamente idrolizzata. Osservando la sua struttura si evince che è un estere inverso dell'ACh in grado di superare la Barriera Ematoencefalica (BEE). L'Arecolina è utilizzata nei trial clinici per i soggetti affetti da Alzheimer.

L'Ossotremorina, un analogo costretto dell'ACh, ha una testa cationica costituita dall'azoto protonabile della pirrolidina, un alchino e un lattame ciclico, in cui è presente un atomo di ossigeno carbonilico. Questa molecola non è utilizzata in terapia ma è sfruttata negli studi pre-clinici per progettare farmaci antiparkinsoniani.

Dallo studio della SAR (figura 13), analizzata nel paragrafo precedente, sono state sviluppate altre molecole, quali la **Metacolina**, il **Carbacolo** e il **Betanecolo**, aventi attività agonista (figura 22).



Eutomero: configurazione S al C β

Figura 22 - Agonisti muscarinici: derivati dell'ACh

La Metacolina ha un metile in posizione β all'azoto, per cui è molto affine per il recettore muscarinico ed è idrolizzata più difficilmente dell'ACh. Il Carbacolo è un derivato carbammico dell'ACh, che è idrolizzato più lentamente da parte dell'AChE poiché ha un gruppo amminico ($-\text{NH}_2$) al posto del gruppo metile ($-\text{CH}_3$). Questa caratteristica si riscontra anche nei farmaci inibitori dell'AChE, dove la presenza della funzione amminica al posto di quella metilica permette una maggiore densità elettronica sul carbonio carbonilico, rendendolo poco suscettibile all'attacco dell'enzima. Il Betanecolo ha sia il gruppo metile in posizione β all'azoto, sia la funzione amminica al posto di quella metilica. Questa molecola, pertanto, è difficilmente idrolizzabile dall'AChE e mantiene un'emivita maggiore nello spazio intersinaptico.

Le applicazioni terapeutiche e gli usi potenziali degli agonisti muscarinici sono descritti nella figura 23.

Applicazioni Terapeutiche

- Atonia intestinale e vescicale (post-operatoria)
- Glaucoma
- Xerostomia

Usi potenziali

- Demenza presenile (Morbo di Alzheimer) e senile
- Schizofrenia
- Diabete di Tipo II
- Trattamento del Dolore

Figura 23 - Agonisti muscarinici

b) Inibitori dell'AChE

Gli inibitori dell'AChE sono anche conosciuti come anticolinesterasici o parasimpaticomimetici indiretti. Il loro meccanismo d'azione risiede nell'inibizione dell'enzima che metabolizza l'ACh, permettendo l'accumulo di ACh nelle sinapsi, con conseguente amplificazione del segnale.

A questa classe di farmaci appartengono gli **inibitori reversibili** – che a loro volta si suddividono in carbammati e non carbammati – e gli **inibitori irreversibili**.

Gli **inibitori reversibili di natura carbammica** sono la **Fisostigmina**, la **Neostigmina**, la **Piridostigmina** e la **Rivastigmina** (figura 24). Queste molecole hanno la funzione carbammica e sono idrolizzati dall'enzima, il quale, a differenza di quanto accade con l'ACh, diventa carbamilato e non acetilato (figura 25). Come ricordato nel paragrafo 16.2 di questo capitolo, l'enzima acetilato, in seguito alla degradazione dell'ACh, è rigenerato da parte di una molecola d'acqua. Questa rigenerazione può avvenire, con una tempistica molto più lenta, quando l'enzima è carbamilato. La Fisostigmina ha un azoto protonabile (distale sui nuclei condensati) e una funzione carbammica, la quale mima l'estere dell'ACh rendendola difficilmente idrolizzabile. Il sistema ciclico 6-5-5 tipico di questa molecola mantiene fisse le distanze farmacoforiche, permettendo l'interazione con l'enzima. Dalle strutture presenti nella figura 24, si può concludere che il farmacoforo dei carbammati è dato dalla funzione carbammica a una determinata distanza dall'azoto protonabile. Non a caso, la Neostigmina e la Piridostigmina possiedono un atomo di azoto quaternario con una carica positiva costitutiva. La Rivastigmina ha un azoto terziario alifatico che ricalca la struttura della Fisostigmina.

CARBAMMATI

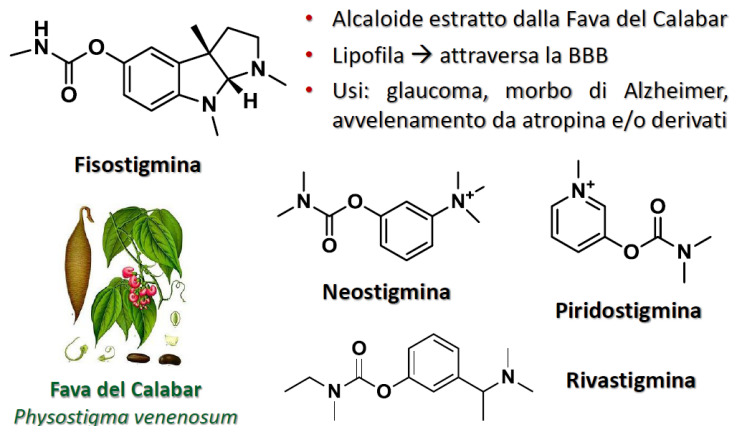


Figura 24 - Anticolinesterasici: inibitori reversibili

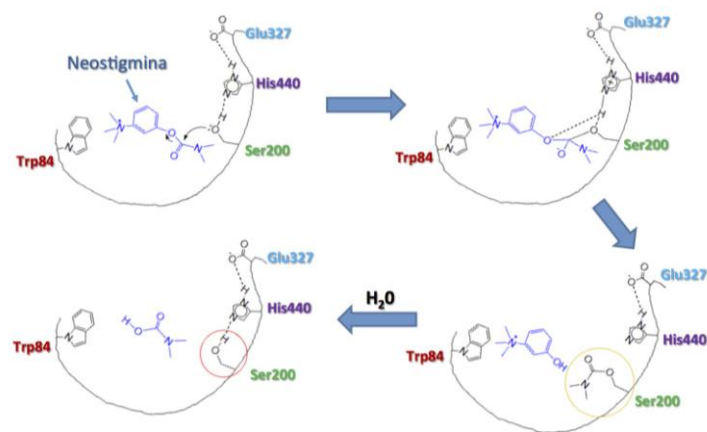


Figura 25 - Meccanismo di carbamilazione AChE

Le SAR degli inibitori reversibili carbammati sono riassunti nella figura 26.

CARBAMMATI

Relazioni struttura-attività

Per l'attività sono sufficienti:

- Testa ammonica quaternaria
- Funzione carbammica
- Entrambe le funzioni legate ad un nucleo aromatico
- Si ha massima attività quando i sostituenti sono in *meta*

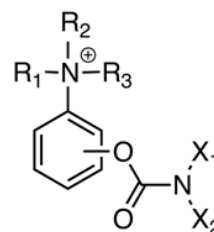


Figura 26 - Anticolinesterasici: inibitori reversibili

Gli **inibitori reversibili di natura non carbammamica** sono l'**Edrofonio**, la **Galantamina**, la **Tacrina** e il **Donepezil** (figura 27).

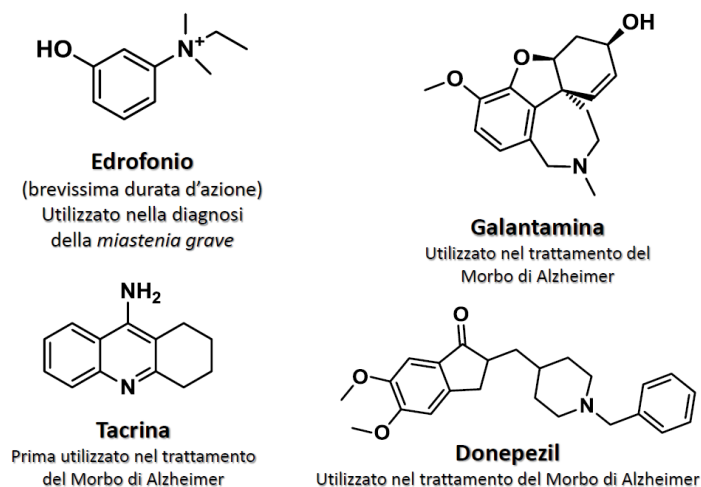


Figura 27 - Anticolinesterasici: inibitori reversibili

Gli **inibitori reversibili dell'AChE** sono adoperati nel trattamento del morbo di Alzheimer, della miastenia *gravis*, dell'ileo paralitico, dell'atonia vescicale, del glaucoma e dell'avvelenamento da atropina e da curaro.

Gli **inibitori irreversibili dell'AChE** sono derivati organofosforici, vale a dire esteri fosforici legati a unità carboniose, adoperati per la composizione di insetticidi o di sostanze tossiche per scopi bellici. Appartengono a questa classe il **Sarin**, il **Dyflos**, il **Parathion** e il **Malathion** (figura 28).

Gli esteri fosforici sono i più potenti inibitori dell'AChE.
Usati come insetticidi e per scopi bellici (gas nervini)

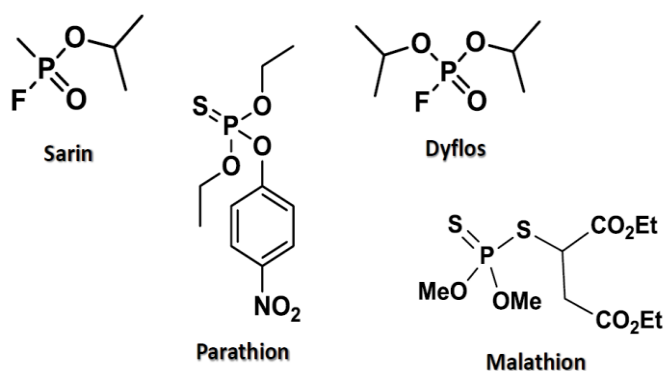


Figura 28 - Anticolinesterasici: inibitori irreversibili

La tossicità di queste molecole risiede nella capacità di fosforilazione della serina in posizione 200, in modo analogo ai derivati carbammici, con la differenza che tale inibizione è difficilmente controllabile (figura 29).

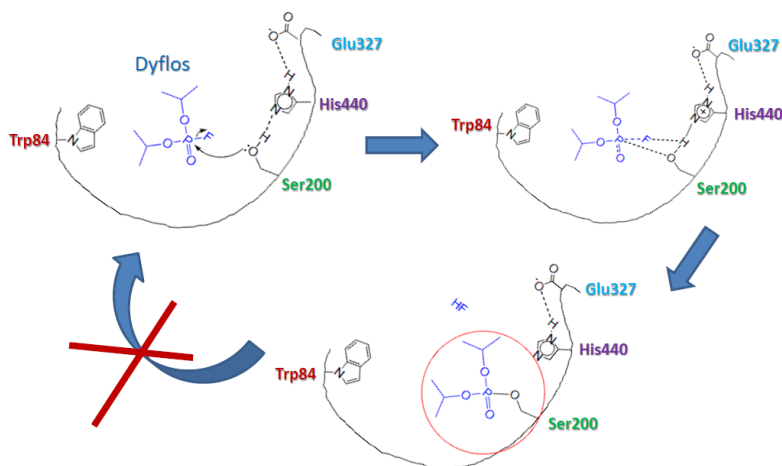


Figura 29 - Meccanismo di fosforilazione AChE

Del resto, il legame enzima-derivato organofosforico diventa sempre più stabile e irreversibile nel tempo, comportando un *unfolding* dell'enzima, in altre parole la perdita della struttura tridimensionale della proteina. L'intossicazione, tuttavia, può essere reversibile solo se è trattata rapidamente con dosi massive di **Atropina** (molto efficaci nella fase di *unfolding* poiché l'Atropina spiazza dai recettori l'eccesso di ACh prodotto dall'inibizione dell'enzima), respirazione di soccorso e con la somministrazione di **Pralidossima**, un riattivatore dell'attività colinesterasica. La Pralidossima, infatti, è capace di rigenerare l'AChE, poiché crea con quest'ultimo un legame più forte, così come è illustrato nelle figure 30, 31 e 32.

- Il legame enzima/farmaco diventa sempre più stabile e irreversibile nel tempo
- Si può avere una reversibilità limitata se l'intossicazione è trattata rapidamente
- Trattamento:
 - respirazione di soccorso
 - dosi massive di Atropina
 - uso di **Pralidossima**, riattivatore dell'attività colinesterasica

Pralidossima Ioduro
(2-PAM)

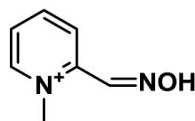


Figura 30 - Organofosforici: tossicità

L'attività della Pralidossima si basa sulla penetrazione nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) del suo profarmaco (figura 31), il quale è ossidato ad opera della Riboflavina, dando luogo a una base di Lewis molto forte capace di spiazzare il residuo fosforico della serina in posizione 200 con ripristino dell'attività colinesterasica (figura 32).

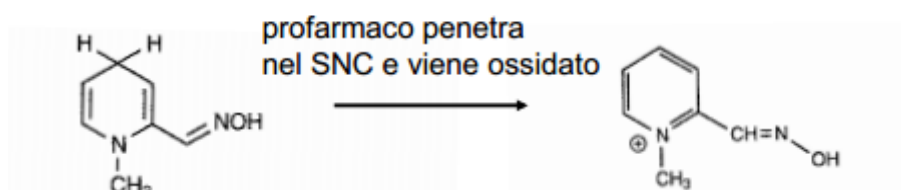


Figura 31 - Pro-2-PAM pro farmaco della Pralidossima

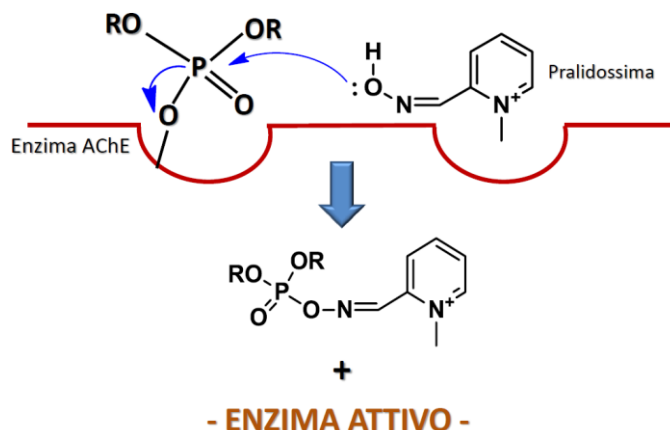


Figura 32 - Meccanismo di riattivazione AChE

c) Antagonisti muscarinici

I farmaci antagonisti muscarinici possono essere distinti in derivati di origine naturale quali l'**Atropina** (figure 33) e la **Scopolamina**, e derivati di origine sintetica.

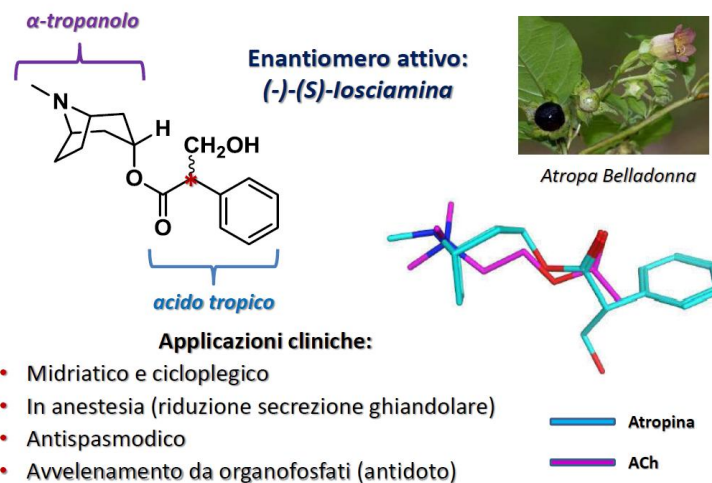


Figura 33 - Antagonisti muscarinici: Atropina

L'**Atropina**, un alcaloide presente nelle foglie di *Atropa Belladonna*, è stato il primo farmaco antagonista muscarinico a essere stato scoperto. Questa molecola ha una struttura tropanica, composta da α -tropanolo e acido tropico. L'attività antagonista muscarinica dell'Atropina si esplica mediante l'azoto protonabile, che le conferisce affinità verso il recettore il quale, però, non è attivato, poiché il sostituito ingombrante legato all'estere impedisce la formazione di legami a idrogeno con la controparte recettoriale. Infatti, l'anello aromatico dell'Atropina è più ingombrante del gruppo metilico dell'ACh, le funzioni esteree di Atropina e ACh sono

perfettamente sovrapponibili, come anche gli atomi di azoto. Gli effetti sistemici dell'Atropina sono dose-dipendenti, come si può evincere dalla figura 34.

EFFETTI TOSSICI (DOSE-DIPENDENTI)

- **0.5 mg:** Moderata secchezza delle fauci; inibizione della sudorazione, lieve rallentamento della frequenza cardiaca.
- **1 mg:** Pronunciata secchezza delle fauci; sete; accelerazione battito cardiaco; lieve dilatazione della pupilla.
- **2 mg:** Tachicardia; marcata secchezza delle fauci; pupilla dilatata; moderato offuscamento della visione da vicino.
- **5 mg:** Accentuazione dei sintomi precedenti; difficoltà nella parola; irrequietezza; cefalea; difficoltà nella minzione; ridotta peristalsi intestinale.
- **10 mg:** Sintomi precedenti ancor più pronunciati; vista offuscata; cute secca; allucinazioni e delirio; coma.

Figura 34 - Antagonisti muscarinici: Atropina

La **Scopolamina** è contenuta nelle foglie di *Datura Stramonium* e *Hyosyamus Niger*; differisce dall'Atropina per la struttura epossidica legata all'anello tropanico (figura 35). La Scopolamina è impiegata nella cinetosi e nell'anestesia *twilight sleep* in associazione con un analgesico narcotico.

PER SAPERNE DI PIÙ La twilight sleep

La *twilight sleep* è un particolare tipo di anestesia usata, negli anni Settanta, durante il parto, che riduce completamente la sensazione dolorifica e rilassa la muscolatura liscia, permettendo alla partoriente di essere vigile.

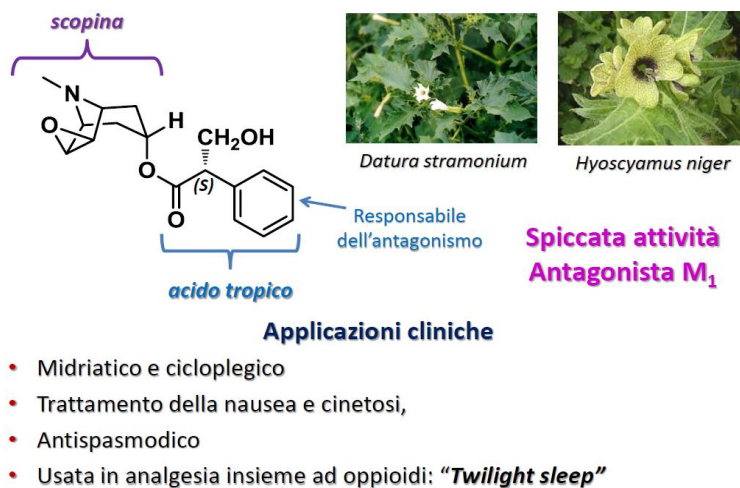


Figura 35 - Antagonisti muscarinici: Scopolamina

La Scopolamina e l'Atropina non sono selettivi verso i sottotipi recettoriali muscarinici e il loro utilizzo in terapia è molto limitato. A partire da queste due molecole sono stati creati dei derivati sintetici che, in casi particolari, possono essere somministrati sotto forma di sali in modo da ottenere una selettività farmacocinetica. Gli antagonisti muscarinici sintetici sono l'**Omatotropina metilbromuro**, la **Scopolamina butilbromuro**, l'**Ipratropio bromuro**, la **Mebeverina** e il **Tiotropio bromuro** (figura 36).

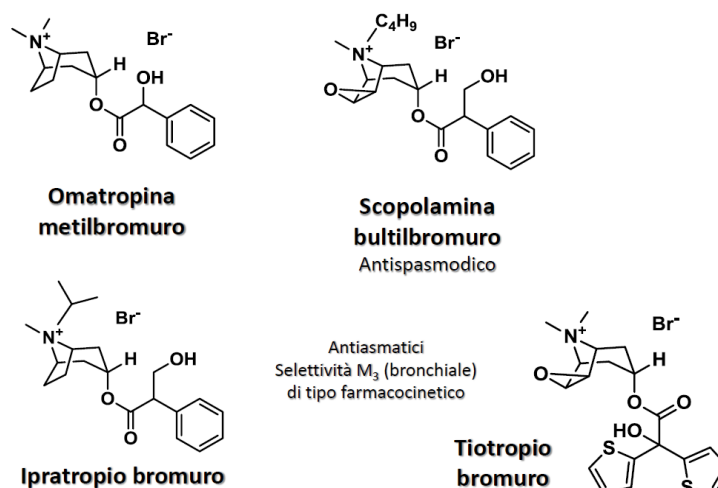


Figura 36 - Antagonisti muscarinici: derivati sintetici

L'Omatropina metilbromuro differisce dall'Atropina per l'atomo di azoto che è legato a due metili e per il carbonio in posizione α al carbonile che lega un gruppo idrossilico (-OH). L'Ipratropio bromuro è un broncodilatatore somministrato per via inalatoria e utilizzato come antiasmatico per la sua selettività farmacocinetica verso i recettori muscarinici M₃ bronchiali. Il Tiotropio bromuro presenta le stesse proprietà dell'Ipratropio bromuro.

Oltre a queste molecole, esistono altri antagonisti muscarinici sintetici dotati di un'elevata lipofilia che conferisce loro la capacità di attraversare la BEE e per questo motivo sono utilizzate nel trattamento del morbo di Parkinson (antagonisti M₄). Appartengono a questi derivati la **Benzatropina**, il **Triesifenidile**, la **Prociclidina** e il **Biperidene** (figura 37). La formula generale delle strutture di queste molecole è riportata nella figura 38.

Agenti utilizzati nel trattamento dei sintomi del Morbo di Parkinson

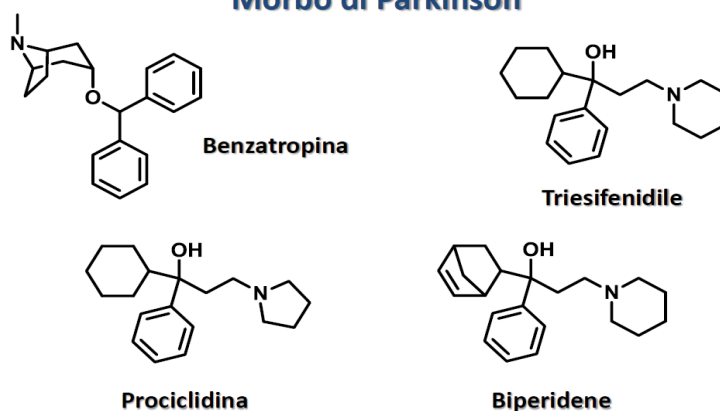


Figura 37 - Antagonisti muscarinici: derivati sintetici

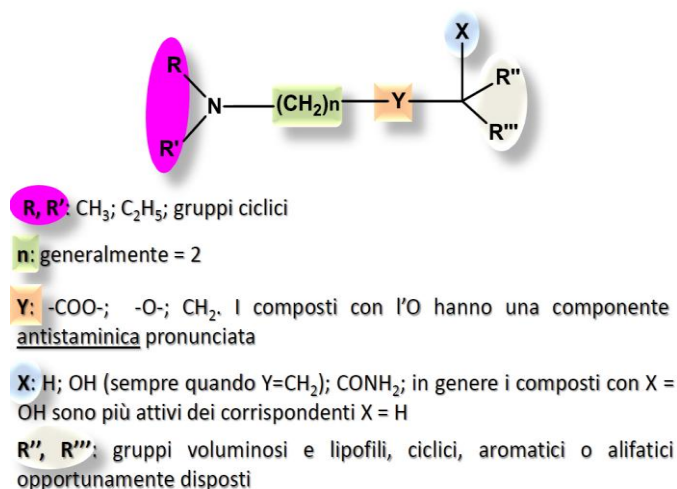


Figura 38 - Antimuscarinici: formula generale

Oltre agli antagonisti muscarinici selettivi da un punto di vista farmacocinetico, ci sono anche quelli selettivi da un punto di vista farmacodinamico. Appartengono a questo gruppo i derivati amminici terziari, quali la **Pirenzepina** e la **Telenzepina**. La Pirenzepina è stata ottenuta dallo studio dell'Imipramina (figura 39), un inibitore della ricaptazione delle ammine biogene a livello centrale, e mostra un'attività selettiva nei confronti dei recettori muscarinici M_1 rispetto ai recettori M_2 e M_3 , inibendo la secrezione gastrica a dosi che hanno solo un limitato effetto sulla frequenza cardiaca e sulla salivazione (figure 39 e 40).

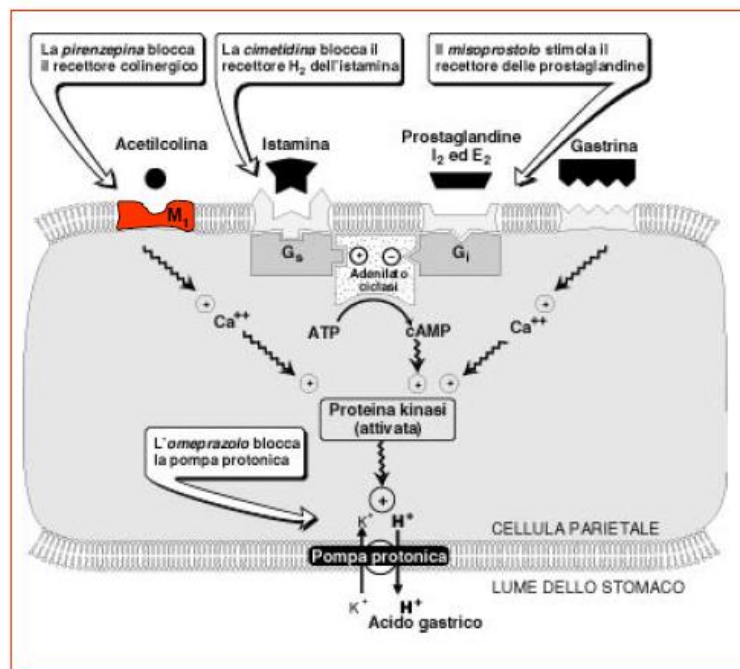


Figura 39 - Target biologico della Pirenzepina

Meccanismo d'azione della pirenzepina (PZ) come farmaco antiulcera: l'inibizione dei recettori M_1 del ganglio inibisce la trasmissione colinergica e, al tempo stesso, la liberazione di istamina con conseguente inibizione della secrezione acida gastrica.

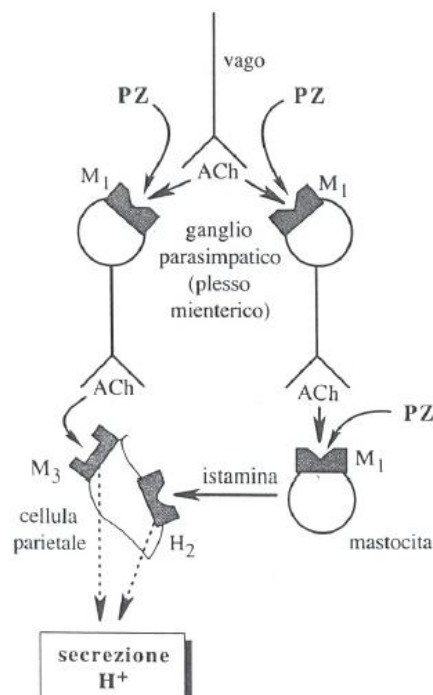


Figura 40 - Target biologico della Pirenzepina

Nella Pirenzepina, la struttura 6-7-6 è stata modificata con un'ammide ciclica, vale a dire un lattame, al posto delle due unità metileniche a ponte tra gli anelli aromatici. Inoltre, la catena alchilica dell'Imipramina è stata sostituita con una catena contenente un gruppo carbonilico (C=O). La Pirenzepina è selettiva verso i recettori muscarinici M_1 per la presenza dell'ammide endociclica, di quella esociclica e per la posizione dell'azoto (figura 41 e 44).

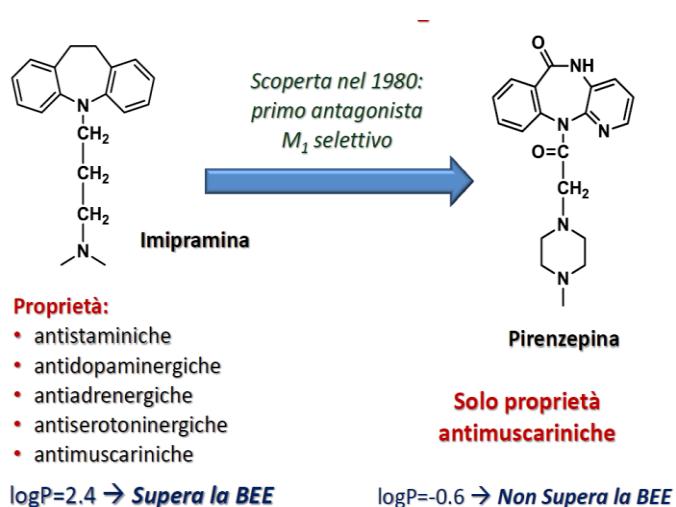
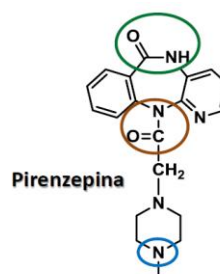


Figura 41 - Antimuscarinici M_1 selettivi

La selettività della **Pirenzepina** verso il recettore muscarinico M_1 è dovuta a:

- **Ammide endociclica**
- **Posizione azoto protonabile**
- **Ammide esociclica**



SARs

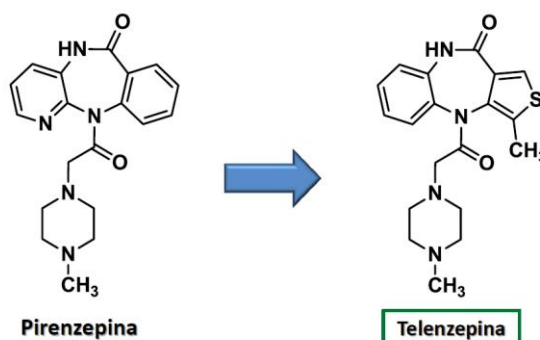
1. Aumento libertà conformationale
2. Sostituzione del Me-N
3. Sostituzione ciclo a 6
4. Spostamento del N-Me



**↓ Attività
e/o
Selettività**

Figura 42 - Antimuscarinici M_1 selettivi

La Telenzepina deriva dalla Pirenzepina ed è molto più attiva di quest'ultima. La Telenzepina, utilizzata in passato come farmaco antiulcera, ha un metiltiofene al posto dell'anello aromatico (figura 43).



4-10 volte più potente della Pirenzepina
Attività antisecretiva a livello gastrico

Figura 43 - Antimuscarinici M_1 selettivi

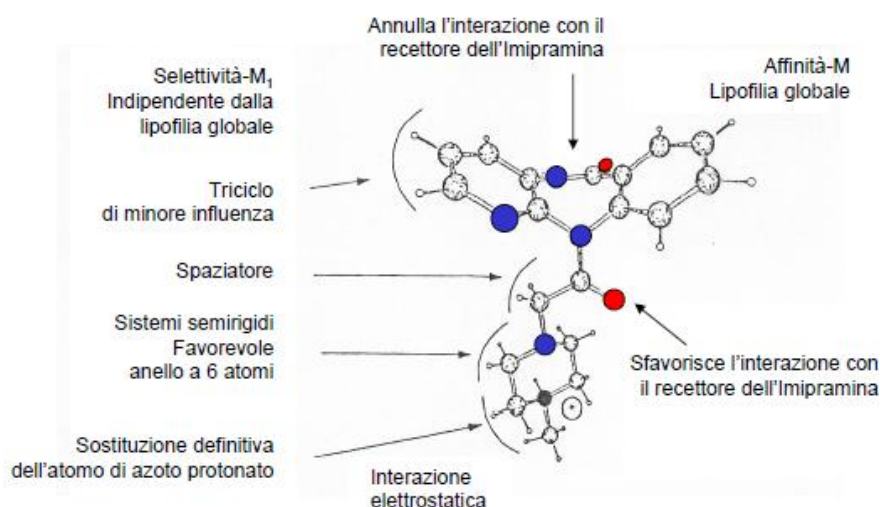
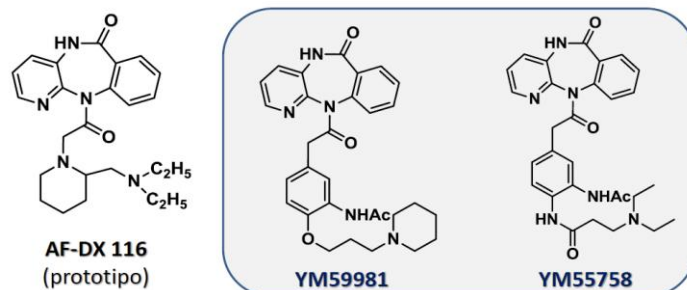


Figura 44 - Relazioni struttura attività (SAR) degli antagonisti muscarinici M_1 selettivi

Infine, è importante ricordare l'**AF-DX 116** (figura 45), una molecola prototipo selettiva verso i recettori muscarinici M_2 . In questo recettore, c'è spazio per accomodare la porzione dell'azoto terziario che presenta due etili, ed è opportunamente orientata. Questa sostanza e i suoi derivati non sono mai stati commercializzati, sebbene i derivati più lipofili, capaci di superare la BEE, siano oggetto di studio nei *trial* clinici per il trattamento del morbo di Alzheimer (figura 45).

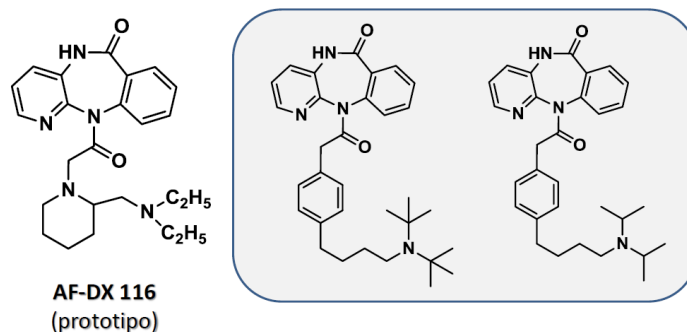


Selettivi verso M_2 ($M_2 > M_1 \gg M_3$)

Alta biodisponibilità orale

Non passano la BEE: ottimi agenti cardioselettivi

Figura 45 - Antimuscarinici M_2 selettivi



Selettivi verso M_2 ($M_2 > M_1 \gg M_3$)

Passano la BEE: trattamento della malattia di Alzheimer?

Figura 46 - Antimuscarinici M_2 selettivi

Lo studio di queste molecole ha portato alla comprensione dei requisiti per la selettività sui recettori M_2 (figura 47).

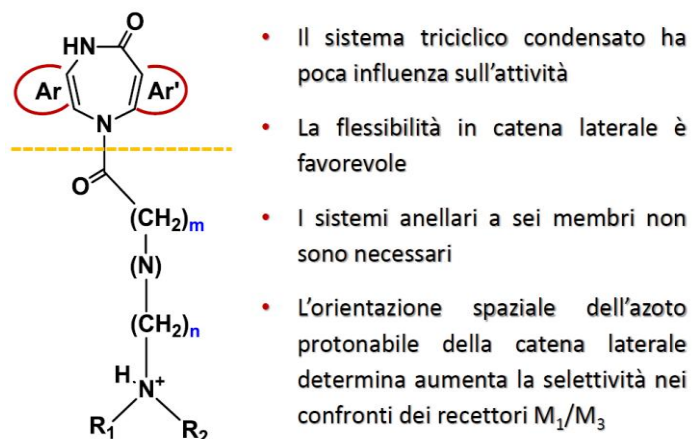


Figura 47 - Antimuscarinici M_2 selettivi: SAR

Meccanismo d'azione degli antagonisti M_2 muscarinici a livello cardiaco. L'inibizione del recettore M_2 muscarinico postsinaptico determina un aumento della frequenza cardiaca, così come l'inibizione del recettore M_2 muscarinico presinaptico del nervo simpatico, che facilita il rilascio di noradrenalina (NA).

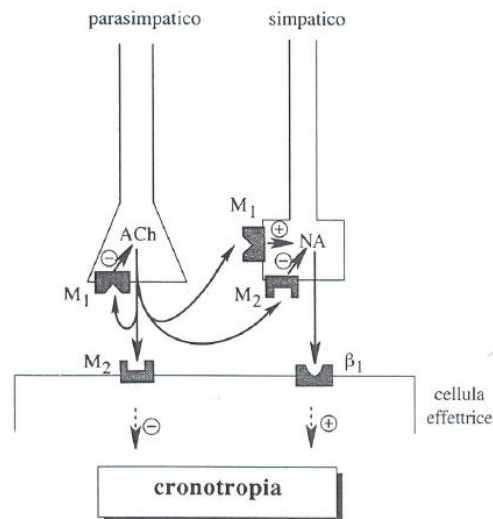


Figura 48- Meccanismo d'azione degli antagonisti M_2

Le applicazioni terapeutiche dei farmaci antimuscarinici sono riepilogate nella figura 49.

Applicazioni Terapeutiche

- **Spasmolitici** (M_1 e M_3 non selettivi)
- **Trattamento bradicardia** (M_2 selettivi)
- **Ulcera peptica** (non più in uso)
- **Oftalmologia**: Midriatici, Cicloplegici
- **Morbo di Parkinson** (Antagonisti M_4)
- **Morbo di Alzheimer** (M_2 selettivi centrali)
- **Cinetosi**
- **Obesità** (M_3 selettivi)
- **Incontinenza urinaria**

Figura 49 - Antagonisti muscarinici

16.5 FARMACI ATTIVI SUI RECETTORI NICOTINICI

I farmaci attivi sui recettori nicotinici si distinguono in *nicotino-mimetici* e *anti-nicotinici* (figura 50).

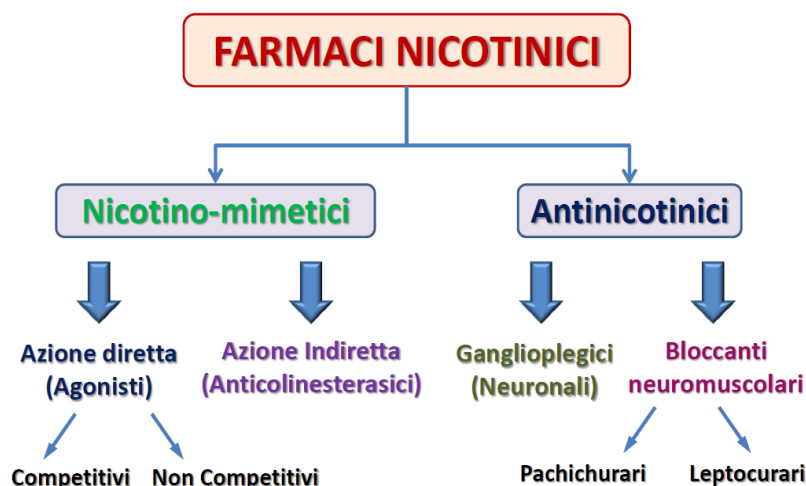


Figura 50 - Farmaci attivi sui recettori nicotinici

I **farmaci nicotino-mimetici** sono agonisti recettoriali e possono essere sfruttati per il trattamento delle malattie neurodegenerative e cognitive (morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson e discinesie) e dei disordini psichiatrici (schizofrenia, ansietà, panico e ADHD).

Come detto in precedenza, i recettori nicotinici sono espressi sia a livello gangliare, sia a livello della placca neuromuscolare del sistema nervoso autonomo. I recettori nicotinici sono ionotropici e costituiti da cinque subunità omologhe tra loro che formano il poro centrale. L'interfaccia tra le varie subunità determina la creazione del sito di interazione con l'ACh. Ogni recettore è attivato da due molecole di ACh, le quali consentono la transizione conformazionale e l'apertura del canale che costituisce il recettore (figura 51).

PER SAPERNE DI PIÙ L'ADHD

L'ADHD è una patologia pediatrica caratterizzata da iperattività e disordine dell'attenzione. I bambini troppo frenetici negli Stati Uniti d'America sono trattati anche con farmaci nicotino-mimetici.

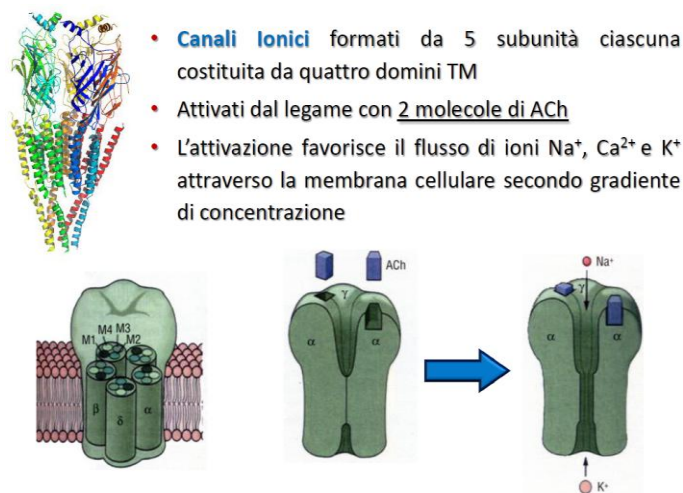


Figura 51 - Recettori nicotinici

A seconda di come queste subunità si assemblano è possibile distinguere due sottotipi di recettori nicotinici: i recettori N_M , localizzati sulla placca neuromuscolare, la cui attivazione determina contrazione muscolare; i recettori N_N , localizzati a livello gangliare la cui attivazione a livello sinaptico consente il passaggio dell'impulso ai neuroni postgangliari (figura 52).

Sottotipi	Localizzazione	Risposta
Muscolare (N_M) $(\alpha_1)_2\beta_1\delta\epsilon$ $(\alpha_1)_2\beta_1\delta\gamma$	Giunzione neuromuscolare: post-sinaptico	EPSP, $\uparrow Na^+$ $\downarrow K^+$ (contr. muscolo striato)
Gangliare (N_N) $(\alpha_3)_2(\beta_4)_3$	Gangli autonomi: post-sinaptico	EPSP, $\uparrow Na^+$ $\downarrow K^+$ (neurotrasmissione)
Neuronale (N_N) $(\alpha_4)_2(\beta_2)_3$ $(\alpha_7)_5$	Cervello: pre- e post-sinaptici Cervello: pre- e post-sinaptici	Eccitatoria $\uparrow Na^+$ $\downarrow K^+$ (neurotrasmissione) Eccitatoria $\uparrow Ca^{2+}$ (neurotrasmissione)

↑ ingresso ↓ fuoriuscita

Figura 52 - Recettori nicotinici

Gli **anti-nicotinici** si suddividono in:

- Ganglioplegici**
- Bloccanti neuromuscolari**

a) Ganglioplegici

I farmaci ganglioplegici bloccano la trasmissione sinaptica simpatica e parasimpatica poiché agiscono a livello gangliare. Tuttavia, gli effetti più marcati di queste sostanze si verificano sul Sistema Nervoso Simpatico, motivo per cui in passato sono stati utilizzati come antipertensivi.

A questa classe di farmaci appartengono il **Pentametonio** e l'**Esametonio** (figura 53).

- Antagonisti nicotinici gangliari
- Bloccano sia la trasmissione simpatica che quella parasimpatica
- Gli effetti sul sistema simpatico sono più marcati: venivano usati come antipertensivi.
- **Numerosi effetti collaterali riscontrati:**
 - ipotensione grave
 - secchezza delle fauci
 - inibizione della motilità intestinale
 - ritenzione urinaria

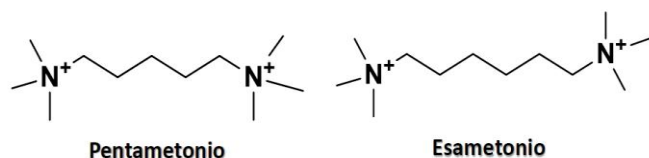
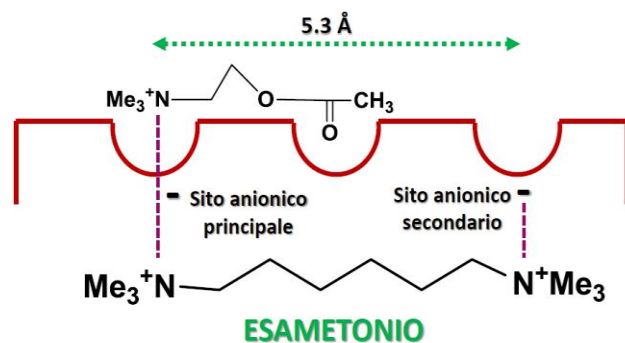


Figura 53 - Farmaci antinicotinici: ganglioplegici

L'Esametonio ha due atomi di azoto ammonici quaternari distanti tra loro sei unità carboniose. Il Pentametonio ha due atomi di azoto ammonici quaternari distanti tra loro cinque unità carboniose. L'attività antagonista di questi farmaci si spiega per la presenza, sul recettore nicotinico, di un secondo sito anionico in cui si posiziona il secondo atomo di azoto quaternario (figura 54). Variando la lunghezza della catena carboniosa si può quindi modulare la selettività verso i recettori nicotinici gangliari N_N , piuttosto che quelli muscolari N_M . L'attività antinicotinica

a livello gangliare raggiunge il valore massimo con una lunghezza della molecola di cinque o sei atomi di carbonio.



- Variando la **lunghezza della catena** si può modulare la selettività verso i recettori nicotinici gangliari o muscolari
- L'attività antinicotinica a livello gangliare raggiunge il valore massimo con 5 o 6 atomi di carbonio

Figura 54 - Farmaci antinicotinici: ganglioplegici

b) Bloccanti della placca neuromuscolare

I farmaci bloccanti della placca neuromuscolare sono suddivisi in **Pachicurari** e **Leptocurari** (figura 55).



Figura 55 - Farmaci antinicotinici

I Pachicurari sono bloccanti dei recettori N_M , non depolarizzanti competitivi, che antagonizzano con un meccanismo competitivo l'azione dell'ACh. A questa classe di farmaci appartengono la ***α -tubocurarina***, il **Pancuronio** e il **Vecuronio** (figura 56). In essi sono presenti degli atomi di azoto quaternari posti a una distanza di 10 atomi. Questi farmaci sono utilizzati per indurre paralisi flaccida nell'anestesia generale.

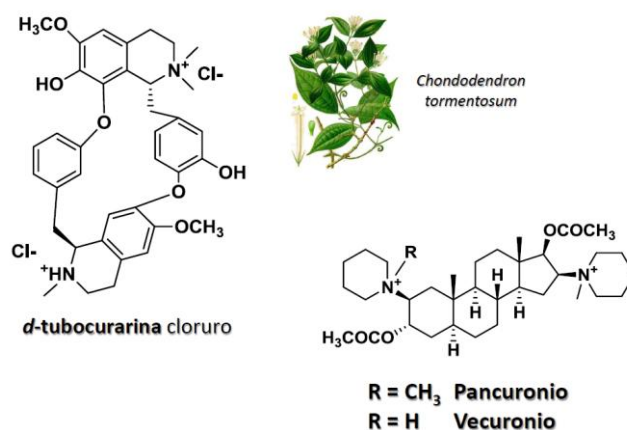


Figura 56 - Pachicurari

I Leptocurari sono bloccanti N_M, depolarizzanti non competitivi, che favoriscono l'accumulo di ACh nelle giunzioni neuromuscolari, determinando uno stato di depolarizzazione permanente che si traduce nel blocco della trasmissione degli stimoli. A questa classe appartengono il **Decametonio** e la **Succinilcolina**, utilizzati come miorilassanti a livello periferico (figura 57). L'azione di questi farmaci si basa sulla presenza di due siti anioni sul recettore N_M a una distanza di 10.8-18.2 Å, nei quali si accomodano gli azoti quaternari (figura 58). Queste sostanze determinano l'apertura del canale e la conseguente depolarizzazione di membrana, impedendone la sua ripolarizzazione fin quando la molecola è legata. Ciò implica desensitizzazione recettoriale in quanto queste molecole non sono rapidamente degradate dall'Acetilcolinesterasi: la Succinilcolina, infatti, richiede tempi lunghi per la sua degradazione, ma ragionevoli per il suo utilizzo come agente efficace nel rilassamento muscolare nella pratica anestetica.

- Molecole a lunga catena lineare
- Si ha la massima attività quando i due gruppi ammonici quaternari sono separati da una catena metilenica di lunghezza di **10 atomi**
- La distanza fra le due teste cationiche varia nell'intervallo 10.8-18.2 Å
- Se si aumenta l'ingombro sterico dei gruppo legati agli atomi di azoto quaternari si passa progressivamente da leptocurari a pachicurari

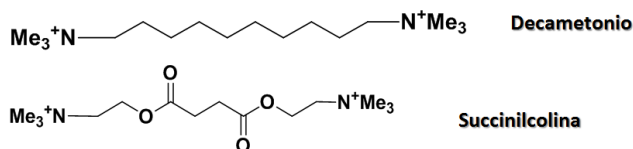


Figura 57 - Leptocurari

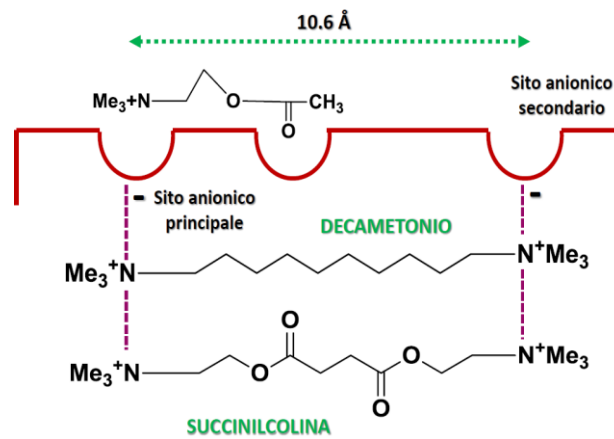


Figura 58 - Leptocurari

Agonisti

- **Malattie neurodegenerative e cognitive:**
 - Morbo di Alzheimer
 - Morbo di Parkinson
 - Discinesie
- **Disordini psichiatrici:**
 - Schizofrenia
 - Ansietà e panico
 - ADHD

Antagonisti

- **Coadiuvanti dell'anestesia (miorilassanti)**
- Epilessia
- Sindrome di Tourette
- Dipendenza da tabacco

Figura 59 - Farmaci nicotinici: usi terapeutici

Capitolo Diciassettesimo

Farmaci attivi sul sistema istaminergico Farmaci antiulcera

PUNTI CHIAVE

- ✓ L'istamina, una sostanza molto diffusa nell'organismo, è un mediatore dei primi stadi infiammatori e allergici.
- ✓ L'istamina può interagire con quattro sottotipi recettoriali, di cui uno è un autorecettore (H_3).
- ✓ I farmaci di questa classe hanno come target il recettore H_1 , a cui è sottesa una proteina G_q , e il recettore H_2 , a cui è collegata una proteina G_s .
- ✓ I farmaci antiulcera si dividono in varie classi che differiscono a seconda dell'approccio terapeutico.
- ✓ Gli approcci curativi alle patologie gastriche sono i seguenti: utilizzo degli agonisti dei recettori delle prostaglandine; utilizzo degli antiacidi; utilizzo degli antagonisti del recettore muscarinico; utilizzo degli antagonisti del recettore dell'istamina; blocco della pompa protonica.
- ✓ Un approccio in via ancora sperimentale per contrastare l'iperacidità gastrica prevede l'uso degli antagonisti del recettore della gastrina.

17.1 INTRODUZIONE

L'istamina è un mediatore endogeno dei primi stadi infiammatori e allergici. Oltre a queste funzioni, l'istamina svolge altri importanti compiti, quali:

- indurre effetti a livello pressorio, in particolare producendo vasodilatazione;
- determinare la contrazione della muscolatura liscia bronchiale, dello stomaco e dell'intestino;
- aumentare la permeabilità vascolare;
- aumentare le secrezioni gastriche.

Chimicamente, l'istamina nasce dalla decarbossilazione della L-istidina, catalizzata dall'enzima istidina decarbossilasi. Nella struttura chimica dell'istamina è possibile osservare i seguenti punti farmacoforici (figura 1):

- **Pazoto amminico**, protonato a pH fisiologico che interagisce tramite un legame ionico con l'aspartato della TM3;
- **Pannello imidazolico**, che forma un π -stacking con porzioni complementari del sito recettoriale;
- un linker etilenico spaziatore.

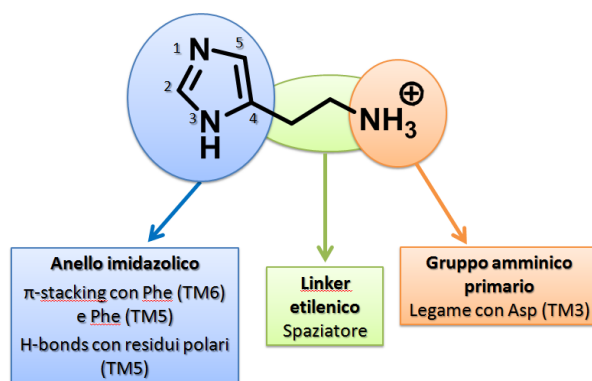


Figura 1 - Istamina: farmacoforo

Va inoltre ricordato il ruolo degli atomi di azoto presenti nel ciclo imidazolico, che, a seconda dell'equilibrio tautomerico, determinano la formazione di un legame a idrogeno, fondamentale per la selettività sui diversi sottotipi recettoriali.

Alcuni dei punti farmacoforici appena descritti sono substrati degli enzimi deputati alla metabolizzazione dell'istamina; per esempio, le monoamminossidasi (MAO) eliminano la funzione amminica, mentre le metiltransferasi aggiungono metili sugli atomi di azoto del ciclo (figura 2).

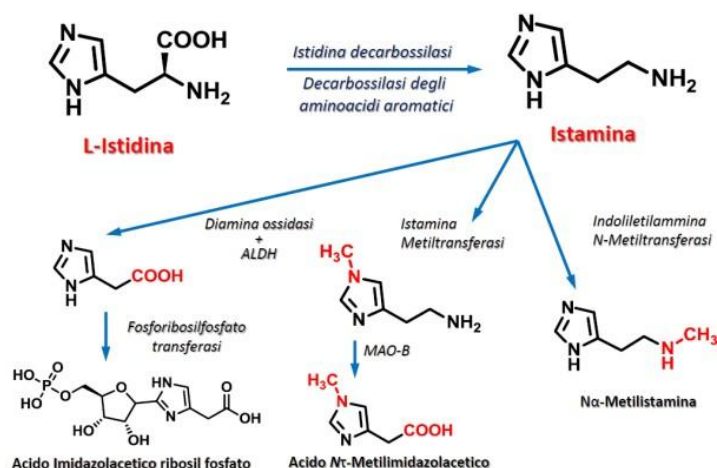


Figura 2 - Istamina: biosintesi e metabolismo

17.2 I RECETTORI DELL'ISTAMINA

L'istamina può interagire con quattro sottotipi recettoriali. Uno di questi è un **autorecettore** (H_3), il quale, espresso sul piede presinaptico, una volta attivato, libera una proteina G_i che riduce il rilascio del neurotrasmettitore dalle vescicole presinaptiche.

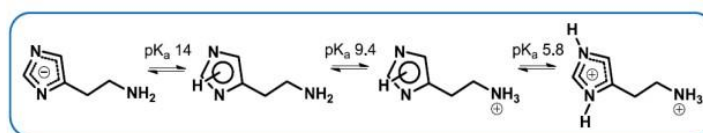
	H ₁	H ₂	H ₃ (autocettore)	H ₄
Scoperta	1920: Black	1948: Schild	1983 (1999): Lovenberg	2001
Amminoacidi	487	359	445	390
Localizzazione	muscolatura liscia cellule endoteliali SNC	cellule ECL dello stomaco Cuore, SNC	SNC SNP	cellule ematopoietiche
Proteina G	G _q	G _s	G _i /G _o	G _i /G _o
Trasduzione del segnale	↑PLC ↑Ca ²⁺	↑cAMP	↓cAMP ↑PLC ↑Ca ²⁺	↓cAMP ↑PLC ↑Ca ²⁺
Effetti fisiologici	<ul style="list-style-type: none"> • Contrazione muscolo liscio • Vasodilatazione • Regolazione ciclo sonno/veglia • Regolazione appetito 	Secrezione gastrica	<ul style="list-style-type: none"> • Regolazione sonno/veglia • Regolazione appetito 	Chemiotassi
Effetti patologici	Reazioni allergiche	Ulcera	<ul style="list-style-type: none"> • Deficit cognitivi • Sindrome metabolica 	<ul style="list-style-type: none"> • Infiammazione • Reazioni autoimmuni

Figura 3 - Recettori dell'Istamina

L'istamina può interagire con il **recettore H₁**, a cui è sottesa una proteina G_q, e il **recettore H₂**, a cui è collegata una proteina G_s. Mentre i recettori H₁ regolano il fenomeno allergico e la cinetosi, i recettori H₂ sono principalmente espressi nello stomaco e nel cuore. Quando l'istamina interagisce con il recettore H₁, la proteina G_q determina l'attivazione della fosfolipasi C e la liberazione di inositoltrifosfato e di calcio citosolico, con conseguente attivazione dei sistemi calcio dipendenti. Quando, invece, l'istamina interagisce con il recettore H₂, la proteina G_s amplifica l'attività dell'adenilato ciclasi, aumentando sia la concentrazione di cAMP a livello citosolico, sia le attività metaboliche cAMP dipendenti, che risultano potenziate rispetto al metabolismo basale.

Come ricordato nel paragrafo precedente, uno dei punti farmacoforici dell'istamina è l'anello imidazolico, che presenta una tautomeria che coinvolge l'idrogeno legato a uno dei due atomi di azoto (figura 5).

Da un punto di vista analitico, l'istamina possiede due centri basici, l'ammina primaria alifatica (pK_a = 9.4) e l'azoto imidazolico (pK_a = 5.8). A pH fisiologico sussiste un equilibrio per il quale il monocatione è presente al 96%, il dicatione al 3%, mentre la specie non protonata è in percentuali trascurabili, la specie monoprotoneata a pH fisiologico è anche quella bioattiva (figura 4).

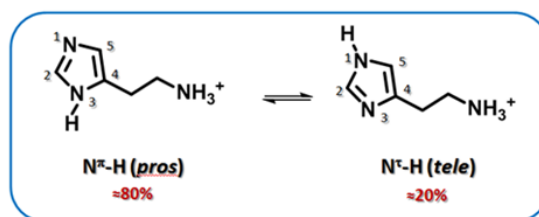


Specie	n a pH 7.4
Dicatione	0.025
Monocatione	0.966
Neutra	0.01
Anione	2.5 x 10 ⁻⁶

A pH 7.4 la specie predominante è quella monoprotoneata che è anche la forma bioattiva

Figura 4 - Chimica dell'istamina: equilibri ionici

L'equilibrio tautomerico passa attraverso la forma protonata



Lo stato tautomerico dell'istamina determina il grado di attività sui
diversi sottotipi recettoriali

Figura 5 - Chimica dell'istamina: tautomeria

I due tautomeri che si vengono a formare, sono il tautomero π (detto anche *prossimale*, perché l'idrogeno è presente sull'azoto più vicino alla catena etilenamminica) e il tautomero τ (detto anche *distale* perché l'idrogeno è presente sull'azoto più lontano dalla catena etilenamminica). Questi due tautomeri sono in equilibrio tra di loro. È importante sottolineare che la forma π (presente con un'abbondanza pari all'80%) è più frequente della forma τ (presente con un'abbondanza pari al 20%). Tuttavia, siccome la barriera energetica per passare da un tautomero all'altro non è elevata, l'istamina man mano che si avvicina al sito recettoriale, tende ad assumere la forma tautomerica che possa garantirne l'attivazione.

Nello specifico, i seguenti fattori sono in grado di influenzare una forma tautomerica rispetto all'altra (figure 5 e 6):

- **gruppi elettron donatori** in posizione 5, aumentano la stabilità del tautomero τ (selettivo verso H_2);
- **gruppi elettron attrattori** in posizione 5, oppure **elettron donatori** in posizione 2, aumentano la stabilità del tautomero π (selettivo verso H_1);
- **se si influenza l'equilibrio conformazionale della catena etilenica** inserendo un metile in posizione α o β , si ottiene una selettività verso i recettori H_3 .

			Attività agonista	
Composto	R ₄	n _M × 100	Recettore H ₁	Recettore H ₂
Istamina	H	69	100	100
1	CH ₃	70	0.23	39
2	Cl	12	1.7	12
3	NO ₂	0.9	0.17	0.6

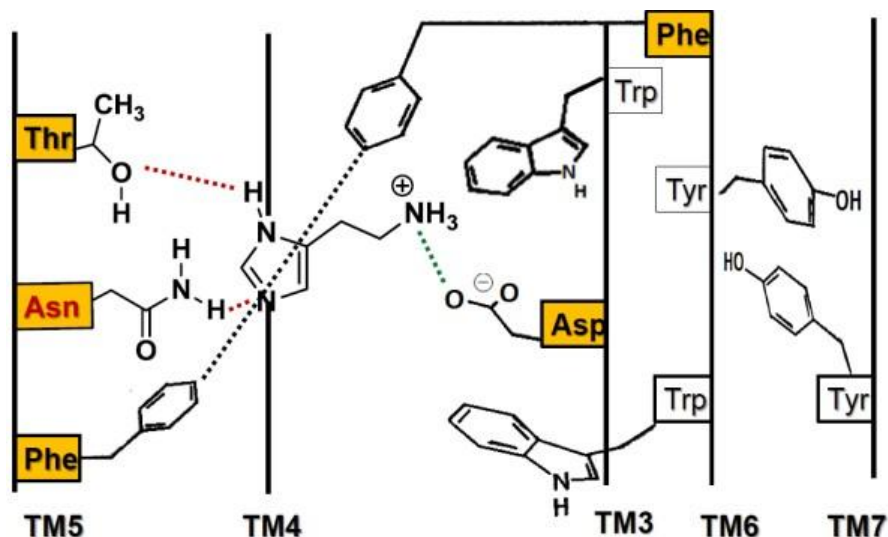
- L'equilibrio tautomerico è importante per la selettività H_1 / H_2
- Gruppi **elettron donatori** in R₄ aumentano la stabilità del tautomero τ (**selettivi H_2**)
- Gruppi **elettron attrattori** in R₄ oppure **elettron donatori** in posizione 2 aumentano la stabilità del tautomero π (**selettivi H_1**)
- Se influenziamo l'equilibrio conformazionale della catena etilenica invece (inserendo un **metile in α o β**), otteniamo selettività verso i recettori H_3

Figura 6 - Chimica dell'istamina: tautomeria ed attività biologica

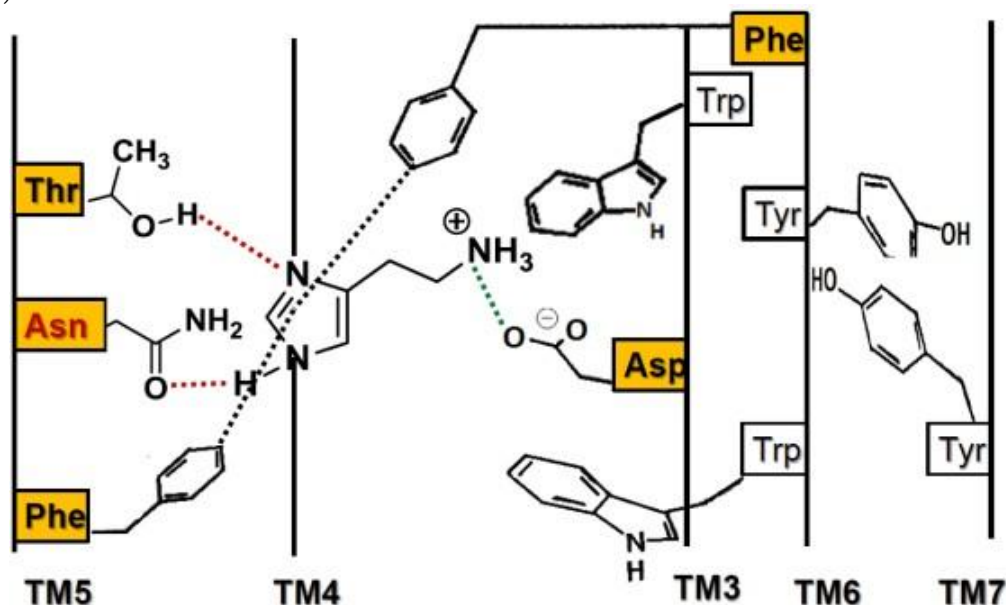
Osservando l'interazione tra istamina e recettore H_1 si noterà che i punti farmacoforici interagiscono con il sito recettoriale nel modo seguente (figure 7 e 8):

- l'azoto amminico (protonato a pH fisiologico – si veda la figura 4) interagisce con il gruppo carbossilato ($-\text{COO}^-$) dell'aspartato presente sull'elica transmembranaria 3;

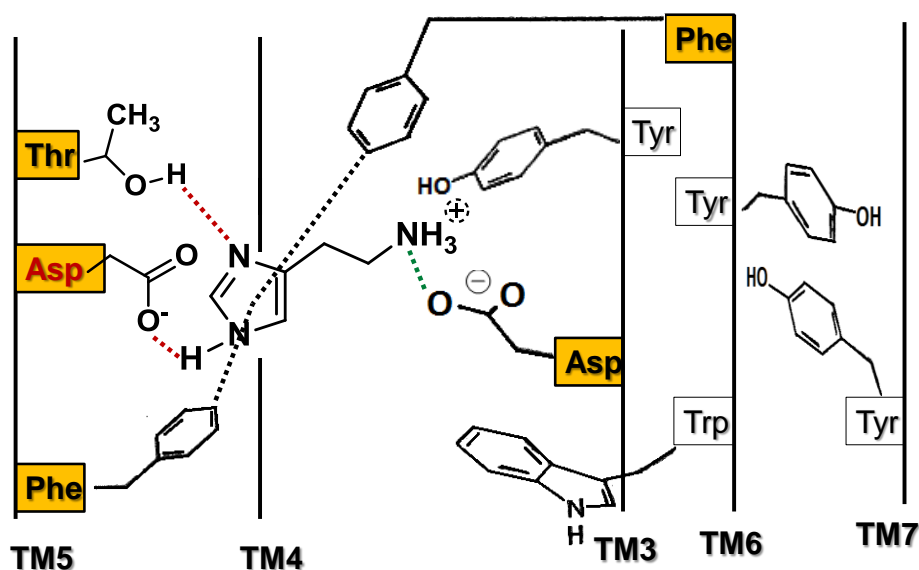
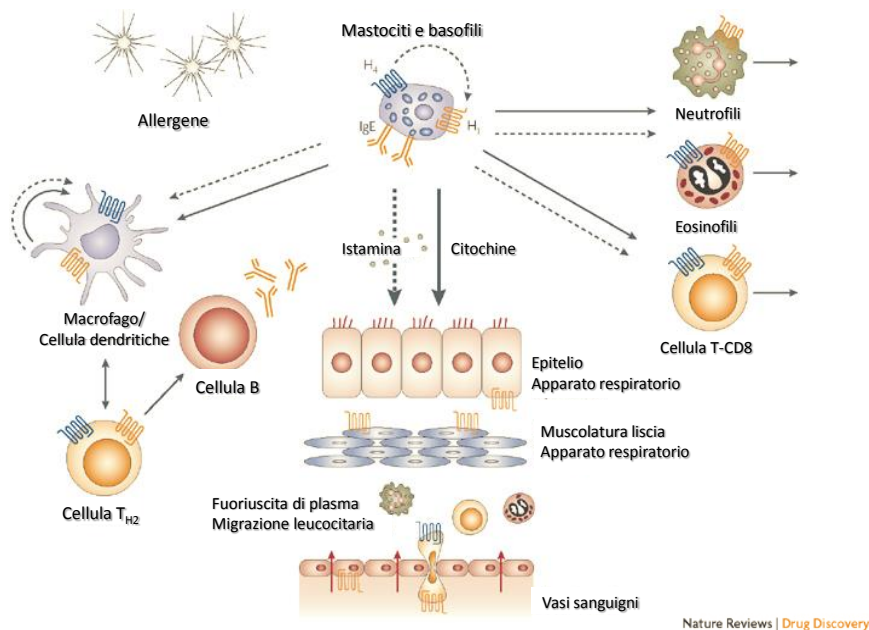
- l'anello imidazolico interagisce, mediante un π -stacking, con le fenilalanina presenti sull'eliche transmembrinarie 5 e 6;
- l'idrogeno sull'azoto prossimale dell'anello imidazolico interagisce con l'ossigeno in catena laterale della treonina formando un legame idrogeno;
- l'azoto distale dell'anello imidazolico interagisce con l'asparagina formando un legame idrogeno.

Figura 7 - Istamina π e recettore H_1

Tali interazioni si verificano sia se l'istamina è presente in forma π , sia se presente in forma τ (figura 8).

Figura 8 - Istamina τ e recettore H_1

Diversa è, invece, l'interazione istamina-recettore H_2 in cui è presente, al posto dell'asparagina, un aspartato che esprime una carica negativa ($-\text{COO}^-$). Pertanto, affinché si abbia l'interazione con il recettore H_2 , è necessario che l'istamina si trovi solo in forma distale τ (figura 9).

Figura 9 - Istamina τ e recettore H_2 Figura 10 - Recettore dell'Istamina H_1

17.3 LE CLASSI DEI FARMACI ISTAMINERGICI

I farmaci istaminergici si dividono in due classi: i farmaci ad azione diretta e i farmaci ad azione indiretta (figura 11). Alla prima classe appartengono gli **agonisti diretti** – che non hanno nessun significato terapeutico, ma solo diagnostico – e gli **antagonisti (anti H_1 e anti H_2)**. Alla seconda classe appartengono quei **farmaci che inibiscono il rilascio di istamina**, come, per esempio, il **Cromaglicato di Sodio**, adoperato nella profilassi dell'asma.

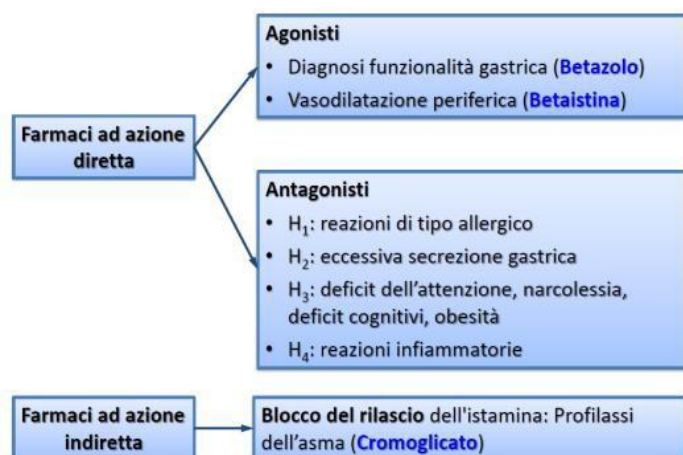


Figura 11 - Farmaci istaminergici

17.4 PROGETTAZIONE E SVILUPPO DEI FARMACI ANTAGONISTI H₁

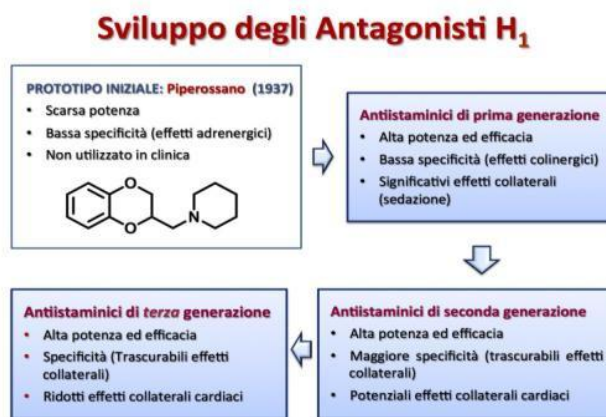
I farmaci antagonisti H₁, da un punto di vista storico, possono essere suddivisi in almeno tre generazioni.

Il primo antistaminico, sintetizzato nel 1937 a partire dalle ricerche condotte da Daniel Bovet e Anne-Marie Staub, fu il **Piperossano** caratterizzato da una scarsa potenza e una bassa specificità. Questo farmaco, attualmente, non è più utilizzato, anche perché produce effetti adrenergici per la contemporanea presenza dell'azoto protonabile, di un *linker*, di una porzione aromatica e di atomi di ossigeno che creano selettività per i recettori adrenergici, in quanto mimano il gruppo alcolico (-OH) della noradrenalina.

A partire dagli anni Ottanta, visto l'insuccesso del Piperossano, si cercò di creare nuovi antistaminici con una maggiore emivita e un minor numero di effetti collaterali. Nacque, così, la **prima generazione** di farmaci antistaminici. Questa prima generazione è caratterizzata da una maggiore potenza ed efficacia rispetto al Piperossano, pur mantenendo una bassa specificità a causa della presenza di effetti colinergici e di significativi effetti collaterali, come la sedazione a livello centrale determinata dall'attività sui recettori istaminergici presenti a livello della corteccia centrale, nella zona temporale e nell'ippocampo (figura 12).

La **seconda generazione** di farmaci antistaminici presenta, rispetto alla prima, un incremento della potenza, una maggiore specificità e, soprattutto, una riduzione degli effetti di sedazione, ottenuta con un ridotto attraversamento della Barriera Ematoencefalica (BEE). Ciononostante, questi farmaci producono effetti collaterali a livello cardiaco, in quanto capaci di ripartirsi nella membrana cellulare e di agire da pro-aritmici.

La **terza generazione** di farmaci antistaminici si contraddistingue per l'alta potenza ed efficacia, una notevole specificità e selettività, e ridotti effetti collaterali a livello cardiaco (figura 13).

Figura 12 - Sviluppo degli antagonisti H₁**Impieghi terapeutici**

- **Reazioni allergiche (reazioni di ipersensibilità I)**
Rinite e congiuntiviti allergiche, prurito, dermatosi, orticaria, asma, allergia da farmaci, febbre da fieno, shock anafilattico, ecc...
- **Cinetosi** (azione antiistaminica centrale ed anticolinergica)
- **Insomnia**

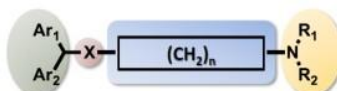
Effetti collaterali

- **SNC (effetti mediati dai recettori H₁ centrali):**
Sedazione e sonnolenza, perdita di concentrazione
- **Sistema colinergico**
 - Effetti antimuscarinici
 - Secchezza delle mucose, inibizione delle peristalsi, tachicardia

Figura 13 - Antagonisti H₁; proprietà farmacologiche

I farmaci antagonisti H₁ hanno una struttura chimica che ricorda quella degli antimuscarinici, degli anestetici locali e di alcuni farmaci attivi sul SNC (figura 13).

Un numero elevato di composti ad attività antiistaminica H₁ possono essere inquadrati nella formula generale:



- **Ar₁ e Ar₂:** fenili, tienili o piridili, semplici o sostituiti
- **R₁, R₂:** quasi sempre CH₃ (con C₂H₅ si potenzia l'attività antimuscarinica)
- **L'azoto** può essere inglobato in un sistema ciclico. È quasi sempre un azoto terziario, ma esistono esempi di azoto quaternario
- **n:** 2/3 atomi lineare o appartenente ad un ciclo saturo od insaturo

La struttura generale degli anti-H₁ ricorda quella di antimuscarinici, anestetici locali e alcuni farmaci del SNC → l'attività antiistaminica è spesso accompagnata da attività anticolinergica e sedazione del SNC

Figura 14 - Antagonisti H₁; struttura generale

A seconda della natura del sostituito X, gli antagonisti H_1 possono essere suddivisi in:

- Derivati etilendiamminici ($X = NH$)**
- Derivati propilamminici ($X = CH$)**
- Derivati dell'etanolammina o eteri basici ($X = O$)**
- Piperazine (analoghi dei derivati etilendiamminici)**
- Derivati fenotiazinici o triciclici**

a) Derivati etilendiamminici

I derivati etilendiamminici comprendono la **Fenbenzamina**, la **Piribenzamina**, il **Metafenilene**, il **Mepirilene** e la **Pirilamina** (figura 15). Tutti questi farmaci hanno la capacità di legarsi ai recettori dell'istamina, tuttavia, a causa della loro lipofilia, sono in grado di attraversare la BEE, evocando un effetto sedativo. Tale effetto collaterale è anche legato all'attività antidopaminergica, poiché questi farmaci riprendono la struttura della dopamina avendo anch'essi un *linker*, un azoto protonabile e un anello aromatico. Per questa ragione, l'utilizzo di questi farmaci è sconsigliato a quei soggetti che devono compiere attività che richiedono una certa attenzione, come, per esempio, guidare.

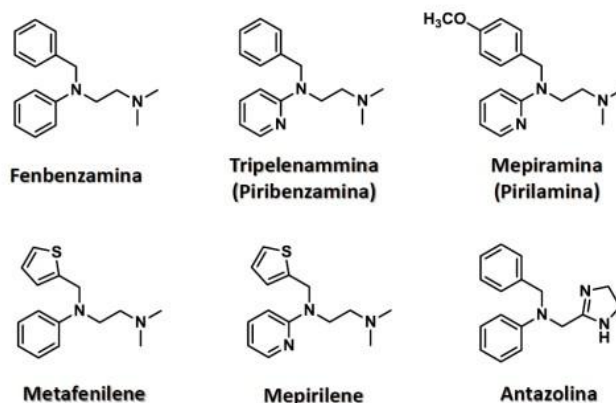


Figura 15 - Antagonisti H_1 : etilendiammine

Questi derivati sono sufficientemente basici per dare sali idrosolubili (per esempio il Fosfato di Antazolina) e, pertanto, risultano più tollerabili. Gli atomi di azoto legati direttamente a un anello aromatico hanno una modesta basicità a causa della delocalizzazione del doppietto libero dell'azoto sull'anello aromatico (figura 16). Ne consegue che la ridotta densità elettronica si traduce in una minore facilità alla protonazione, ossia è favorita la dissociazione.



Figura 16 - Chimica dell'etilendiammine

Si è poi provato a sostituire il gruppo ($-NH$) con un suo isostero ($-CH$) (vale a dire un gruppo funzionalmente differente, ma con le stesse dimensioni). Sono nati in questo modo i *Derivati propilamminici*.

b) Derivati propilamminici o alchilamine

I derivati propilamminici comprendono la **Feniramina**, la **Clorfeniramina**, la **Bromofeniramina** e la **Triprolidina** (figure 17 e 18). Per quanto riguarda quest'ultima molecola,

è importante sottolineare come la presenza di un doppio legame generi un'isomeria geometrica, dando origine a isomeri con configurazioni *cis* (Z) e *trans* (E). In questi farmaci è presente il farmacoforo necessario per l'interazione recettoriale; tuttavia, essendo molecole lipofile, sono ancora in grado di attraversare la BEE, esercitando anche l'effetto antidopaminergico che si esplica non solo a livello centrale, ma anche livello periferico con un maggiore svuotamento gastrico che induce, come principale effetto collaterale, un aumento del senso di fame (utilizzo terapeutico contro il vomito da cinetosi e nelle labirintiti).

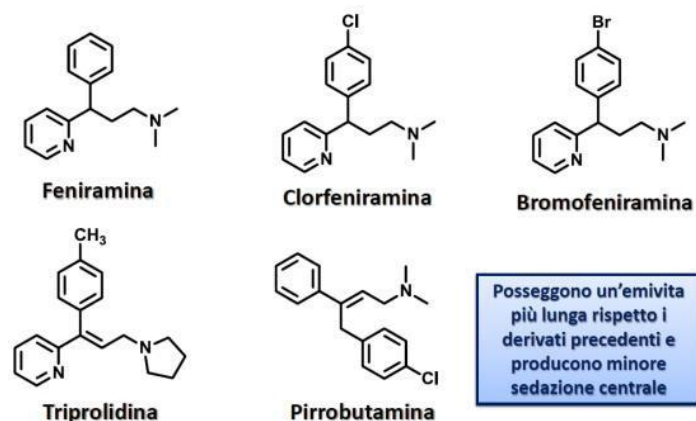


Figura 17 - Antagonisti H₁; alchilammine (derivati del 3-amminopropano)

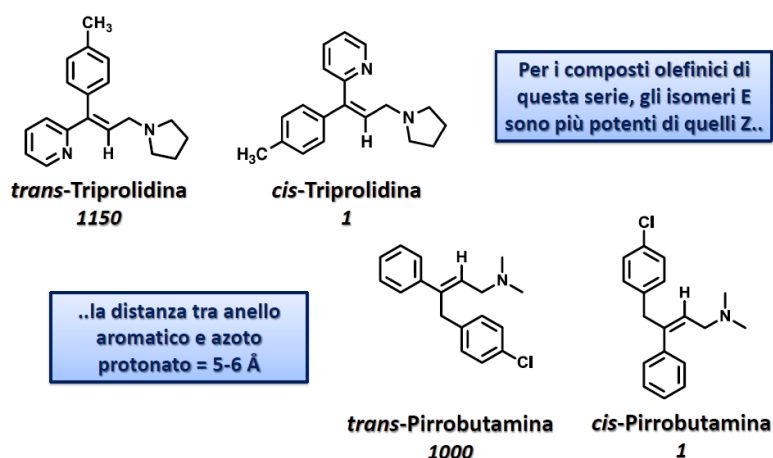
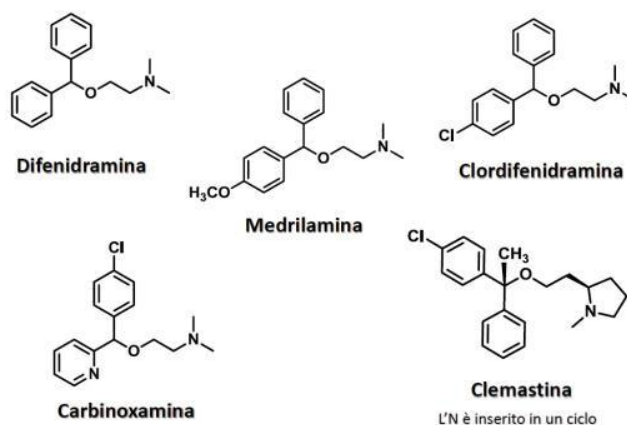


Figura 18 - Antagonisti H₁; alchilammine (derivati del 3-amminopropano)

c) Derivati dell'etanolammina o eteri basici

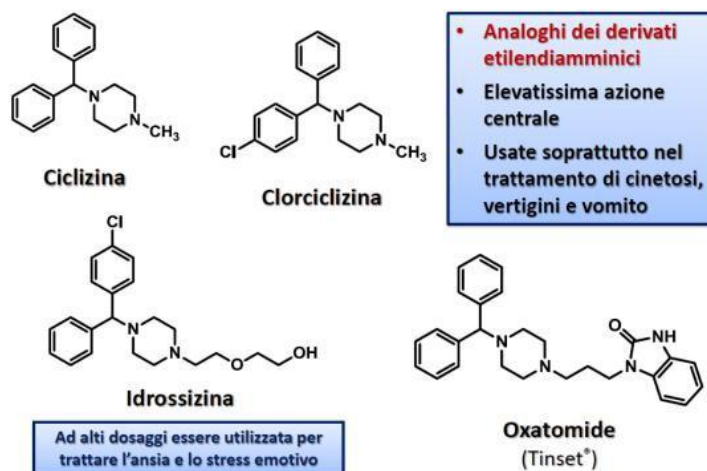
I derivati dell'etanolammina o eteri basici comprendono la **Difenidramina**, la **Clordifenidramina** e la **Medrilamina**. Questi derivati sono scelti nel trattamento di dermatiti o della sindrome di Ménière

Nei derivati dell'etanolammina è minore l'effetto antidopaminergico centrale (sedativo) in quanto sono meno lipofili dei farmaci delle classi precedenti. Inducono, però, un effetto anticolinergico, derivante dall'ossigeno presente nella loro struttura che mima l'ossigeno estereo dell'acetilcolina e sono, dunque, utilizzate anche in patologie come il Parkinson (per esempio la Difenidramina) (figura 19).

Figura 19 - Antagonisti H_1 : eteri basici

d) Le Piperazine

Le Piperazine comprendono la **Ciclizina**, la **Clorciclizina** e l'**Idrossizina**. Queste molecole, da un punto di vista chimico, sono una sorta di ibrido delle classi precedenti, al punto che possono essere classificate come analoghi dei derivati etilendiamminici, sebbene abbiano, quale linker spaziatore, un anello piperazinico. La Clorciclizina e la Clorciclizina, per la loro attività a livello del SNC, derivante da una marcata lipofilia, sono utilizzate nel trattamento del vomito e della cinetosi; l'Idrossizina (Atarax®), invece, se assunta ad alti dosaggi, può essere adoperata per ridurre gli stati d'ansia e lo stress emotivo derivanti da stati dolorifici (figura 20).

Figura 20 - Antagonisti H_1 : Piperazine

È doveroso sottolineare che alcune Piperazine, quali la **Cinnarizina**, seppur chimicamente appartenenti a questa classe, presentino una componente sedativa sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) così elevata da avere un'indicazione terapeutica nel trattamento delle emicranie (antagonisti dei canali del calcio voltaggio dipendenti).

e) Derivati fenotiazinici o triciclici

I derivati fenotiazinici o triciclici (figura 21) comprendono la **Fenetazina**, la **Prometazina** e la **Ciproheptadina**.

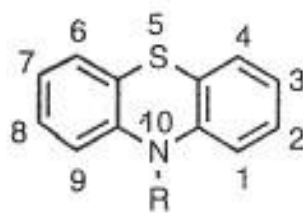
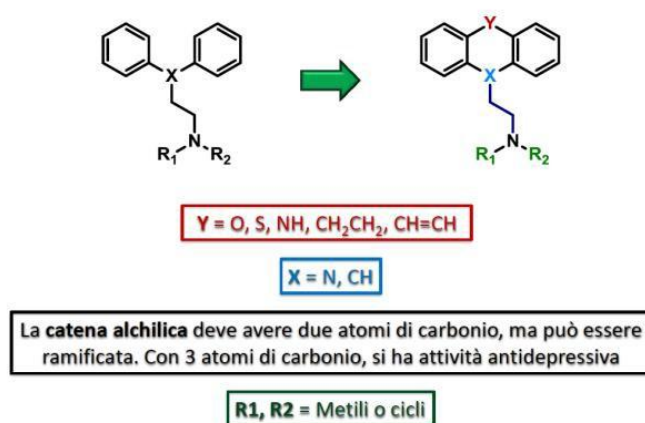
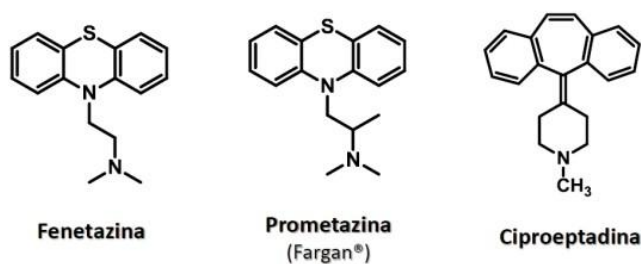


Figura 21 - Nucleo fenotiazinico

Queste molecole hanno una lunga emivita e, essendo lipofile, presentano proprietà sedative. Sono usate sotto forma di applicazioni topiche per il trattamento di eritemi e della cinetosi (figure 22 e 23). Gli antistaminici fenotiazinici differiscono dalle fenotiazine antipsicotiche per la lunghezza della catena alchilica e l'assenza di un sostituito in posizione 2.

Figura 22 - Antagonisti H_1 : triciclici

Hanno proprietà sedative e lunghe emivite
Uso: applicazioni topiche per eritemi e trattamento delle cinetosi

Figura 23 - Antagonisti H_1 : triciclici

17.5 GLI ANTISTAMINICI DI SECONDA E TERZA GENERAZIONE

I farmaci antistaminici di seconda e terza generazione furono scoperti per caso e hanno proprietà cliniche migliori rispetto a quelli di prima generazione in quanto posseggono le seguenti caratteristiche:

- ridotti effetti collaterali a livello centrale, grazie a una minore lipofilia che ne limita la capacità di superare la BEE. Parallelamente, hanno maggiore affinità per i recettori H_1 periferici e minore affinità per i centrali;
- bassa attività per i recettori adrenergici e muscarinici;

I farmaci di seconda generazione, comunque, possono produrre problemi di tossicità cardiaca. Per limitare questo tipo di problema sono stati sintetizzati gli enantiomeri o i metaboliti attivi di alcuni farmaci di seconda generazione creando così i farmaci di terza generazione.

Le principali molecole antistaminiche di seconda e terza generazione sono (figure 24 e 25):

- La **Terfenadina** ha una bassa lipofilia per la presenza di gruppi ossidrilici (-OH), e, dunque, una ridotta componente centrale ma risulta cardiottossico.
- La **Fexofenadina** (terza generazione), è un metabolita della Terfenadina privo di cardiottossicità poiché l'idrofilia aumenta per la presenza di un gruppo carbossilico (-COOH).
- L'**Astemizolo** è un derivato cardiottossico per le stesse ragioni della Terfenadina. L'Astemizolo, dopo essere stato metabolizzato dal citocromo, si trasforma in Norastemizolo (terza generazione), una sostanza priva di tossicità cardiaca.
- La **Cetirizina** (Zirtec®) ha una struttura antistaminica e un gruppo carbossilico (-COOH) che le conferisce idrofilia, ottenendo minori effetti collaterali dovuti a sonnolenza, nausea, eccetera.
- La **Levoceterizina** (terza generazione) è l'enantiomero della Cetirizina.
- La **Loratadina** si presenta come un estere carbammico che risulta fondamentale per la sua minore lipofilia e per l'assorbimento. La Loratadina è, storicamente, il primo antistaminico da cui sono stati poi sviluppati i derivati di seconda generazione caratterizzati da una maggiore attività periferica.
- La **Desloratadina** (terza generazione) è un metabolita della Loratadina rispetto alla quale è però priva della funzione esterea.

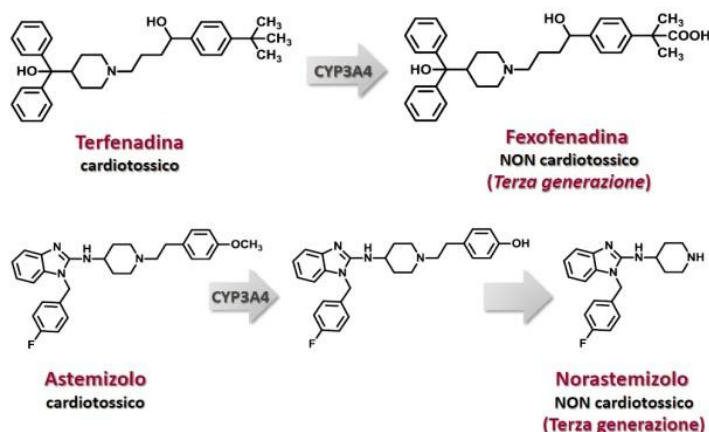
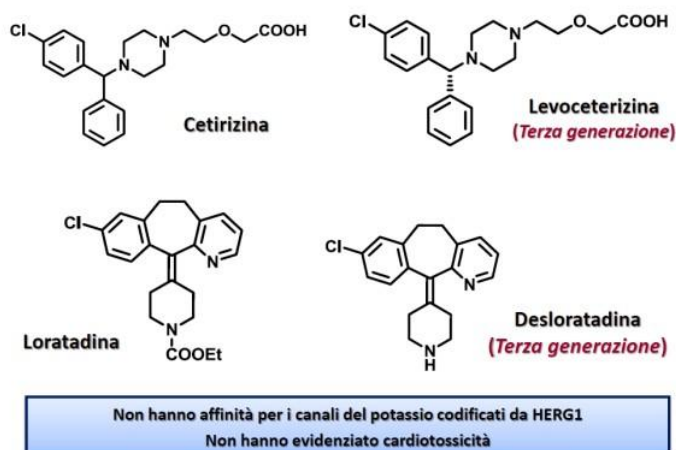


Figura 24 - Antagonisti H_1 di II e III generazione

Figura 25 - Antagonisti H_1 di II e III generazione

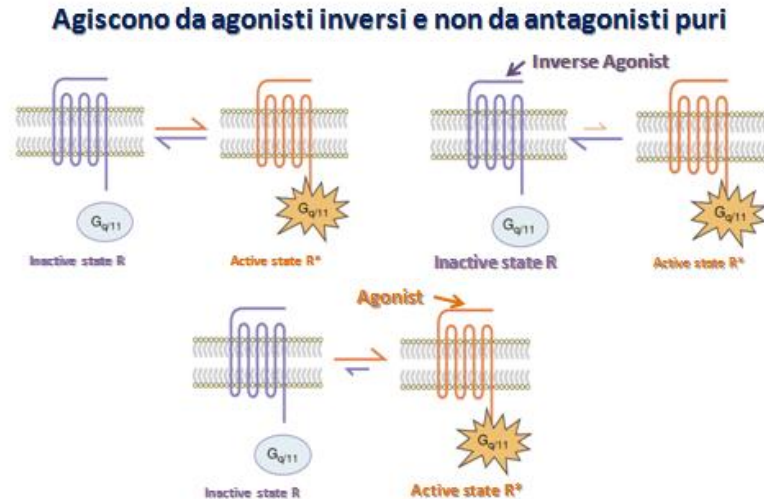
Esistono, infine, antagonisti indiretti come il **Cromoglicato di sodio** che inibisce il rilascio dell'istamina dai macrofagi ed è usato in terapia per prevenire reazioni allergiche o attacchi di asma (figura 26).



- Utilizzato come **antiasmatico** a scopo profilattico
- Non ha azione broncodilatante, ma agisce attraverso l'**inibizione del rilascio di istamina e di altri autacoidi** (es.leucotrieni)
- Somministrato per aerosol, è assorbito per l'8% ed è sufficiente a prevenire l'attacco di asma se somministrato 4-5 volte al dì
- Viene rapidamente eliminato

Figura 26 - Antagonisti indiretti

A conclusione di questa breve rassegna dei farmaci antagonisti H_1 è necessario ricordare che per molto tempo essi sono stati considerati antagonisti competitivi del recettore H_1 . Negli ultimi anni, tuttavia, gli studi sui recettori H_1 hanno evidenziato l'esistenza di una forma costitutivamente attiva tale da rivalutare questi farmaci classificandoli quali agonisti inversi capaci di stabilizzare la conformazione inattiva del recettore come riportato in figura 27.

Figura 27 - Agonismo inverso degli antistamici H_1

17.6 FARMACI ANTIULCERA

I farmaci antiulcera, attivi a livello della mucosa gastrica, si dividono in varie classi che differiscono a seconda dell'approccio terapeutico (figura 28).

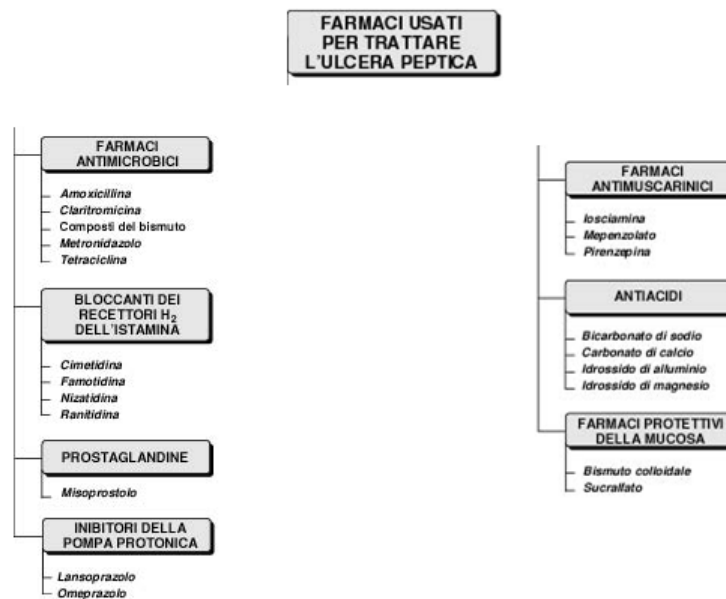
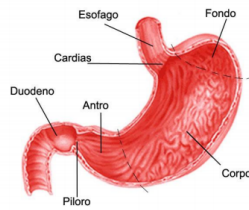


Figura 28 - Classificazione farmaci antiulcera

Come è noto, nello stomaco (figura 29), durante la digestione, è secreto acido cloridrico funzionale per la degradazione dei nutrienti, ciò nonostante le cellule della parete gastrica devono essere protette da questa acidità. Esistono meccanismi di omeostasi che, se alterati, degenerano in patologie.



Organo deputato ad accumulo, demolizione e parziale digestione del cibo. Ciò è possibile grazie alla secrezione delle ghiandole gastriche, i **succhi gastrici**.

Diversi tipi di cellule formano ghiandole gastriche (fondo):

- Cellule **parietali**: producono **HCl**
- Cellule **principali**: producono pepsinogeno che, attivato da HCl a **pepsina**, scinde le proteine
- Cellule **caliciformi**: secernono **muco** e bicarbonato, che proteggono la mucosa gastrica da HCl e pepsina

Le cellule **G** dell'antrum producono **gastrina**, attivatore della digestione

Le cellule **D** dell'antrum producono **somatostatina**, inibitore della gastrina

Fasi della secrezione gastrica:

1. Fase **nervosa**: 30% ca. di succhi gastrici secreti prima del pasto per segnalazione da SNC a opera del nervo vago
2. Fase **gastrica**: 50% ca. di HCl secreti per stimolazione dovuta a distensione dello stomaco e aminoacidi del cibo
3. Fase **intestinale**: quando il chimo passa nel duodeno, è stimolata da distensione intestinale e aminoacidi

Esiste anche una piccola secrezione basale, sempre attiva

Figura 29 - Stomaco: anatomia e secrezioni

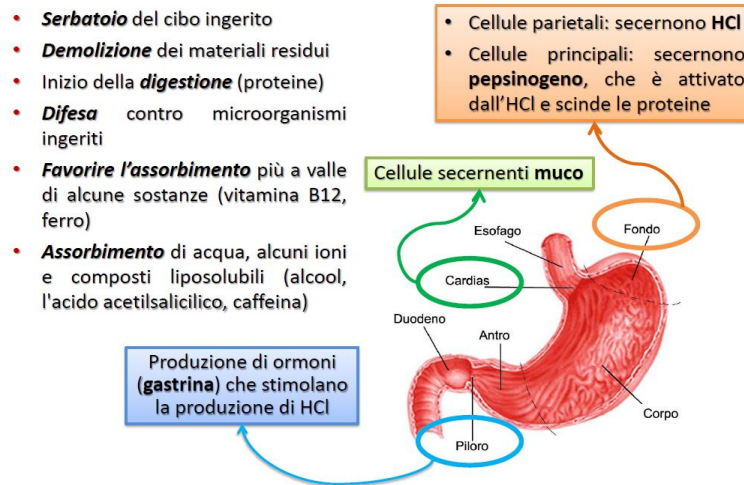


Figura 30 - Stomaco: anatomia e funzioni

L'epitelio secretore dello stomaco è caratterizzato principalmente da tre tipi di cellule, le caliciformi (che secernono mucina), le peptiche (che secernono pepsinogeno, precursore inattivo dell'enzima proteolitico pepsina) e le cellule parietali (che secernono acido cloridrico). Il processo digestivo ha come atto finale la produzione di protoni H^+ nel lume gastrico, tali protoni sono introdotti attraverso la pompa H^+/K^+ ATPasi. Del resto, i protoni H^+ sono il risultato dall'attività dell'anidrasi carbonica (CA), un enzima che, idratando una molecola di anidride carbonica, produce acido carbonico, un acido debole che a pH fisiologico si scinde in H^+ e bicarbonato (figura 30).

Succhi gastrici hanno pH tra 1.5 e 3.5 e contengono HCl, pepsina e altri enzimi

Produzione succhi gastrici:

- H^+ e Cl^- prodotti separatamente e rilasciati nei canalicoli, quindi nel lume della ghiandola gastrica e da qui nello stomaco
- Na^+ e Cl^- espulsi attivamente dal citoplasma creano un potenziale negativo favorevole all'uscita di K^+
- L'enzima **anidrasi carbonica** produce H_2CO_3 che dissocia a H^+ e HCO_3^- (scambiato con Cl^- dal plasma)
- H^+ è espulso da una **pompa H^+/K^+ ATPasica**. Anche Na^+ è riassorbito nel citoplasma, minimizzando le perdite in elettroliti

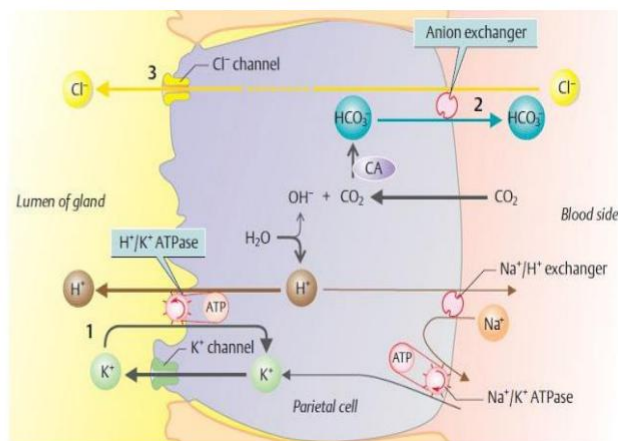


Figura 31 - Fisiologia della secrezione gastrica

L'innesco fisiologico della secrezione acida avviene quando lo stomaco si riempie e le pareti si dilatano. In questa fase sono coinvolti i seguenti mediatori chimici, capaci di stabilire un equilibrio tra i fattori digestivi di tipo aggressivo con quelli protettivi della mucosa gastrica (figura 31):

- L'ormone gastrina, liberato con stimoli meccanici all'atto della distensione delle pareti gastriche, è correlato al rilascio di due enterormoni che prendono il nome di *CCK-A* e *CCK-B* o anche *colecistochinina A* e *B*. La *CCK-A* incrementa la produzione della bile. La *CCK-B* agisce anche a livello del SNC attivando dei recettori che determinano il senso di sazietà. La *CCK-B* trova sulla cellula parietale gastrica il medesimo recettore della gastrina che modifica la concentrazione di calcio citosolico, aumentando la produzione di acido cloridrico nella cellula stessa (il recettore è, infatti, accoppiato a una proteina G_q). La gastrina ha attività anche sulle cellule enterocromaffino-simile (ECL cell), promuovendo la liberazione di istamina (figura 32).
- L'Acetilcolina, liberata dalla stimolazione del nervo vago, si lega ai recettori muscarinici M_3 , presenti sulle cellule parietali, e mantiene la produzione di acido cloridrico per tutta la durata del processo digestivo, mentre quello M_1 , presente sulle cellule enterocromaffino-simile, se stimolato, promuove il rilascio di istamina (figura 32).
- L'istamina rilasciata dalle cellule enterocromaffino-simile ha come recettore, sulla cellula parietale gastrica, quello H_2 accoppiato a una proteina G_s , il quale, se stimolato, è coinvolto nell'attivazione della pompa H^+/K^+ ATPasica (figure 32 e 33).

- Le prostaglandine (PGE_2 e PGI_2), hanno come recettori quelli EP che sottendono una proteina G_i che, una volta attivati determinano una inibizione della secrezione acida stimolando la produzione di muco basico (protettivo della mucosa).

Modulatori dell'attività gastrica:

1. **Istamina:** aumenta l'attività della pompa H^+ / K^+ aumentando la secrezione. E' prodotta dalle vicine cellule enterocromaffini simili (ECL)
2. **Acetilcolina:** previa stimolazione vagale, promuove la secrezione di istamina nelle cellule ECL. Modula direttamente le cellule parietali aumentando l'attività della pompa protonica e la secrezione.
3. **Gastrina:** stimola ECL alla produzione di istamina e in minor misura le cellule parietali aumentando la secrezione
4. **Prostaglandine:** stimolano la produzione di muco e bicarbonato nelle cellule epiteliali. Deprimono la secrezione di HCl nelle cellule parietali

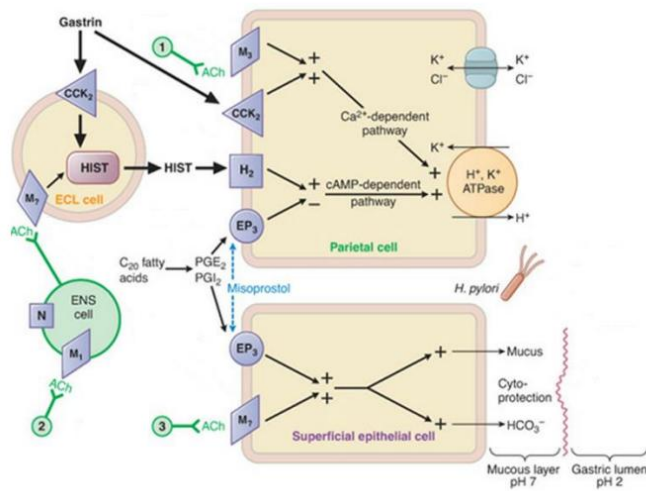


Figura 32 - Fisiologia della secrezione gastrica

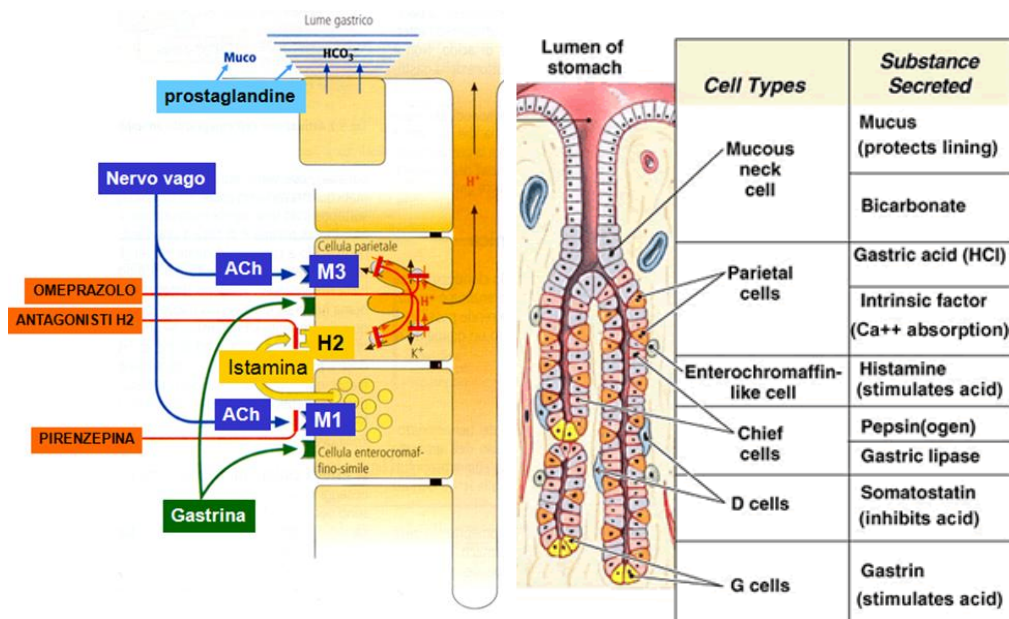


Figura 33 - Modulazione farmacologica della mucosa gastrica

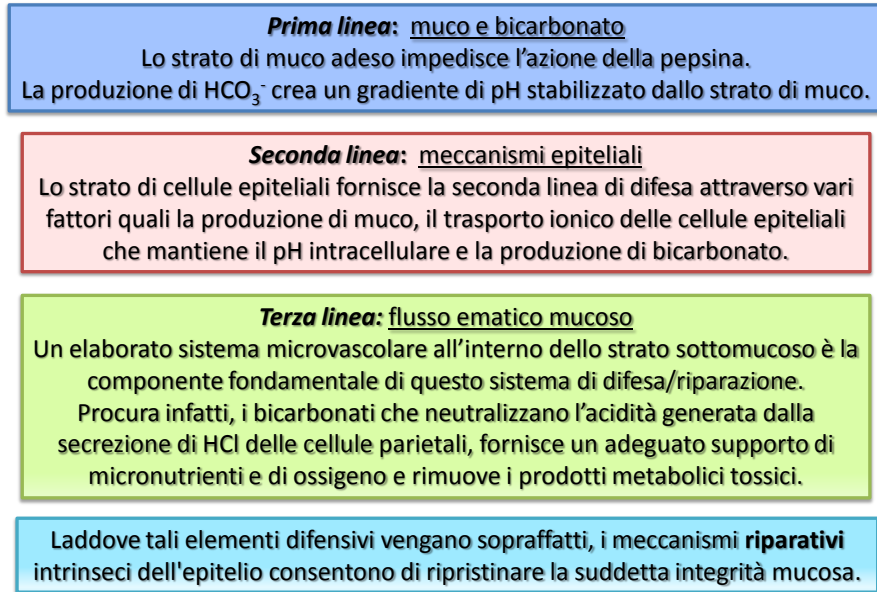


Figura 34 - Meccanismi di Protezione Gastrica

Quando i fattori digestivi di tipo aggressivo della mucosa gastrica prendono il sopravvento su quelli protettivi, l'alterazione dell'omeostasi può portare alle seguenti patologie (figura 34):

- **ulcera peptica**, lesione profonda localizzata della mucosa dello stomaco (ulcera gastrica) o del duodeno (ulcera duodenale);
- **gastrite**, infiammazione estesa della mucosa gastrica;
- **malattia da reflusso gastro-esofageo**, temporanea risalita del contenuto gastrico all'interno dell'esofago.

L'elevata acidità necessita di un sistema molto efficiente per evitare l'autodigestione: **muco, tampone bicarbonato, integrità dell'epitelio**. Il mancato equilibrio tra fattori aggressivi e protettivi può provocare:

- **Ulcera peptica:**
erosione localizzata della mucosa dello stomaco o del duodeno.
- **Gastrite:**
infiammazione estesa della mucosa gastrica
- **Malattia da reflusso gastro-esofageo:**
temporanea risalita del contenuto gastrico all'interno dell'esofago

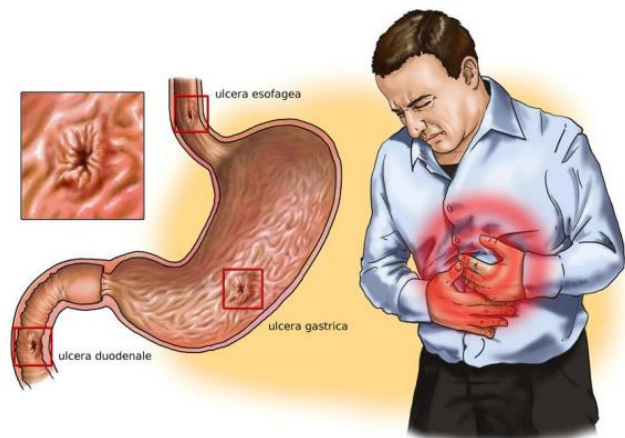


Figura 35 - Meccanismi protettivi e stati patologici

A questo proposito è importante ricordare che esistono alcuni fattori di rischio per la genesi di queste patologie, tra cui lo stress, il consumo di alcol, una dieta non adeguata, l'uso frequente/cronico di FANS e infezioni da *Helicobacter pylori*, uno spirochete gram-negativo il quale, annidandosi all'interno delle pareti gastriche, influisce sui metabolismi cellulari e provoca delle ulcere (figura 36).

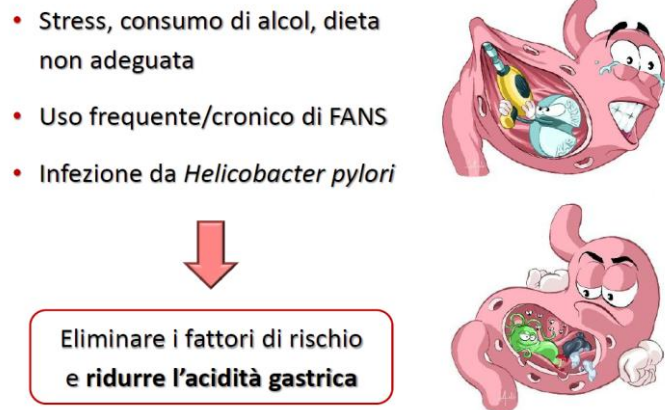
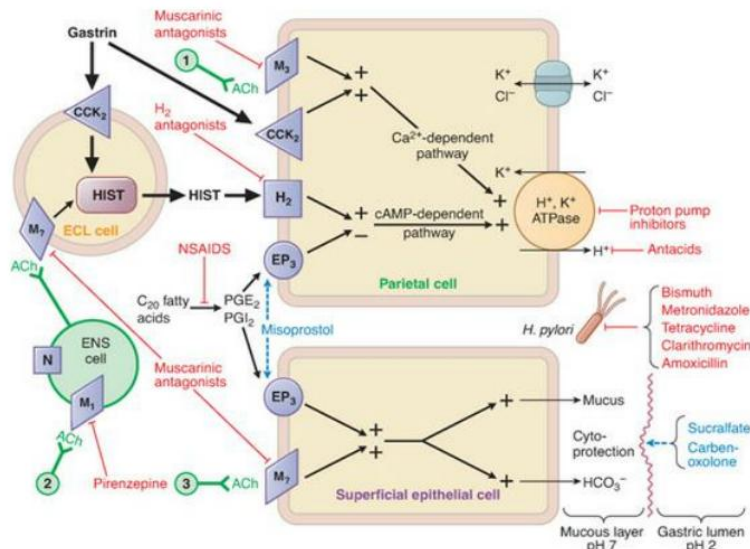


Figura 36 - Ulcera peptica: fattori di rischio

Nel caso in cui si verificano queste circostanze esistono diversi approcci terapeutici, rappresentati dalle seguenti categorie di farmaci (figure 37 e 38):

- analoghi delle prostaglandine, che hanno il duplice effetto di bloccare la produzione di HCl e aumentare la produzione di muco basico;
- antiacidi;
- antagonisti muscarinici selettivi, che riducono i livelli di calcio citosolico, limitando la produzione di HCl;
- antagonisti selettivi dell'istamina, che abbassano i livelli di cAMP, riducendo il lavoro della pompa H^+/K^+ ATPasi;
- inibitori della pompa protonica;
- antagonisti della gastrina.



1. H_2 -antagonisti
2. Inibitori della pompa protonica
3. Antagonisti della gastrina
4. Antiacidi
5. Antagonisti muscarinici
6. Analoghi delle prostaglandine
7. Antibiotici

Figura 37 - Possibili siti di intervento

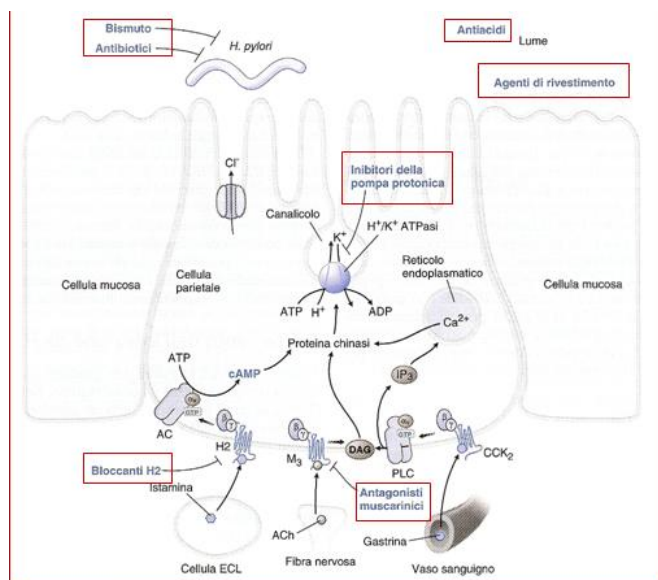


Figura 38 - Strategie terapeutiche

17.7 ANALOGHI DELLE PROSTAGLANDINE

È possibile potenziare i meccanismi che neutralizzano gli ioni H^+ con l'uso di analoghi delle prostaglandine, capaci di attivare i recettori delle prostaglandine. L'unico farmaco di riferimento per questo tipo di terapia è il **Misoprostolo**. Esso ha una struttura simile alle prostaglandine, presenta un estere (il quale aumenta l'assorbimento) che viene idrolizzato ad acido carbossilico, diventando attivo sui recettori delle prostaglandine. Esso da una parte determina l'incremento di muco basico e dall'altra, liberando una proteina G_i sulla cellula parietale gastrica, riduce la produzione di cAMP in modo da riversare meno HCl nel lume gastrico.

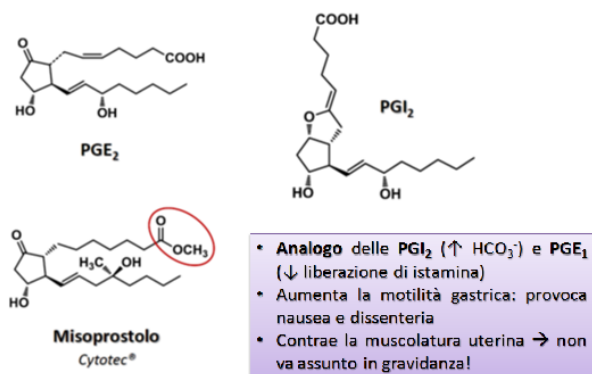
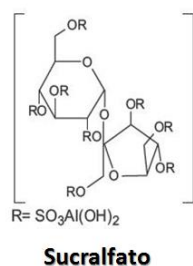


Figura 39 - Farmaci che potenziano i fattori protettivi



Sucralfato, Sali di Bismuto, Sulglicotide:
 Formano film idrorepellenti che proteggono la parete del lume gastrico dall'azione dell'HCl e della pepsina.

Figura 40 - Sucralfato

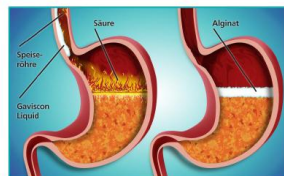
17.8 ANTIACIDI

Un ulteriore rimedio all'iperacidità gastrica è costituito dagli antiacidi. Essi fungono spesso da supporto ad altre terapie ed esplicano la loro azione mediante reazioni acido-base a livello gastrico. Da un punto di vista chimico, un antiacido è una base debole capace di contrastare l'acidità gastrica, senza innalzare eccessivamente il pH, al fine di evitare il cosiddetto rimbalzo acido. L'innalzamento del pH, infatti, comporterebbe, esaurita la durata del farmaco, una forte secrezione compensatoria di acido cloridrico. L'antiacido deve avere una durata d'azione pari o superiore alle tre ore e non essere assorbito per evitarne una sua azione sistemica.

- **Bicarbonato sodico**
- **Idrossido di alluminio + idrossido di magnesio** (es. Maalox®)
- **Idrossido di alluminio + idrossido di magnesio + alginato di sodio** (Gaviscon®)

Da assumere 1-3 ore dopo i pasti, prima di coricarsi e/o in caso di sintomi. Utilizzati soprattutto come terapia sintomatica, di supporto.

Riducono l'assorbimento di anti-H₂ e Inibitori Pompa Protonica (IPP).



Azione protettiva dell'alginato di sodio

Figura 41 - Antiacidi

NaHCO₃:

- azione rapida ma breve
- Aumenta livelli di sodio (pericolo ipertensione)
- Sviluppa CO₂ che causa gonfiore, stimolando la secrezione tramite segnalazione della gastrina

CaCO₃:

- Azione un pò più duratura
- Sviluppa CO₂
- Deprime motilità intestinale → stipsi

Mg(OH)₂:

- Maggior durata d'azione (3-4 ore)
- Ridotto assorbimento
- Aumenta motilità intestinale → diarrea

Al(OH)₃:

- Maggior durata d'azione (3-4 ore)
- Ridotto assorbimento
- Deprime motilità intestinale → stipsi



FARMACI ANTIACIDI IN COMMERCIO

Alluminio idrossido (*Alluminio ossido idrato*)

Alluminio + Magnesio (*Maalox, Magralibi, Riopan gel, etc*)

Magnesio carbonato (*Magnesia Bisurata Aromatic*)

Magnesio trisilicato (*Alluminio ossido idrato/Magnesio trisilicato*)

Sodio bicarbonato + Acido Citrico (*Citrosodina*)

Dimeticone (*Mylcon, Simecrin, Simetic*)

Magnesio idrossido + algeldrato + dimeticone (*Maalox Plus*)

Acido alginico + algeldrato + magnesio trisilicato + sodio bicarb (*Gaviscon*)

Sodio alginato + potassio bicarbonato (*Gaviscon advance*)

Figura 42 - Farmaci antiacidi

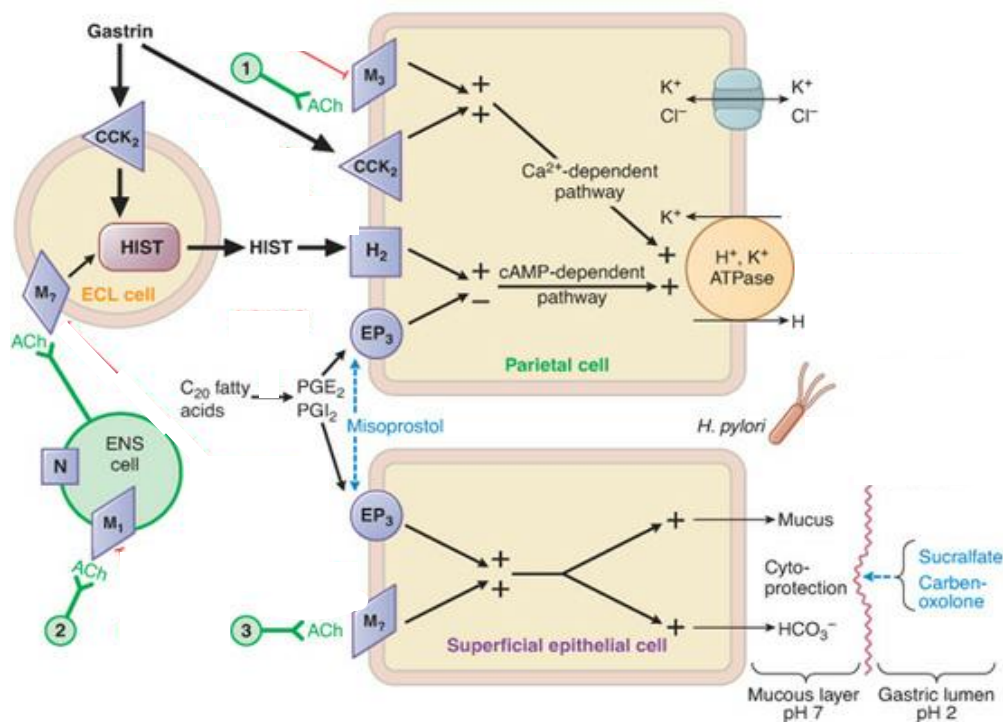


Figura 43 - Farmaci che potenziano i fattori protettivi

17.9 ANTAGONISTI MUSCARINICI

Sulla base della fisiologia gastrica risulta evidente che per ridurre la produzione di HCl è possibile utilizzare antagonisti muscarinici dell'acetilcolina.

I primi antagonisti muscarinici utilizzati come antiulcera sono stati l'**Atropina**, la **Scopolamina** e l'**N-Metil-atropinio bromuro** (figura 44). L'**N-Metil-atropinio bromuro**, essendo sotto forma di sale, non viene assorbito a livello intestinale, limitando così in gran parte gli effetti collaterali.

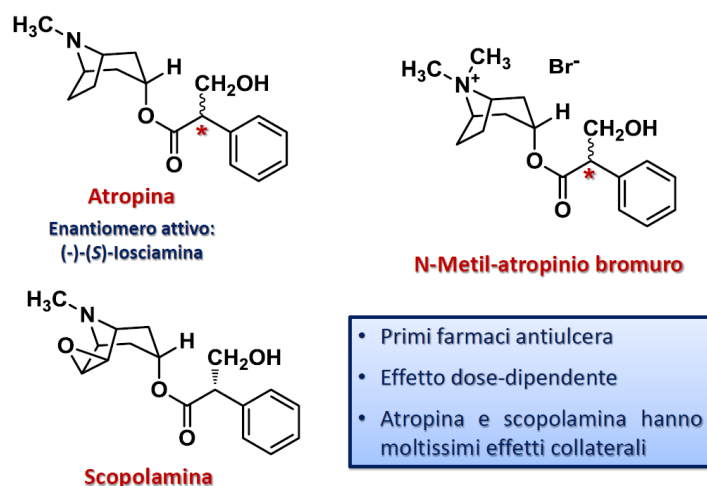


Figura 44 - Antagonisti muscarinici

Questi farmaci non hanno selettività recettoriale e quindi non agiscono solo sui recettori M_3 o M_1 , ma anche su tutti gli altri, evocando così numerosi effetti collaterali (per esempio stipsi, broncocostrizione, tachicardia riflessa e stati confusionali). Pertanto, sono stati sostituiti dagli

antagonisti muscarinici selettivi per i recettori M_1 , come la **Pirenzepina** e la **Telenzepina** che, essendo presenti sulle cellule enterocromaffino-simile, sono responsabili del rilascio di istamina (figure 45 e 46). Per le relazioni struttura-attività si rimanda al capitolo dei farmaci attivi sul sistema colinergico.

La selettività della **Pirenzepina** verso il recettore muscarinico M_1 è dovuta a:

- **Ammide endociclica**
- **Posizione azoto protonabile**
- **Ammide esociclica**

SARs

1. Aumento libertà conformazionale
2. Sostituzione del Me-N
3. Sostituzione ciclo a 6
4. Spostamento del N-Me

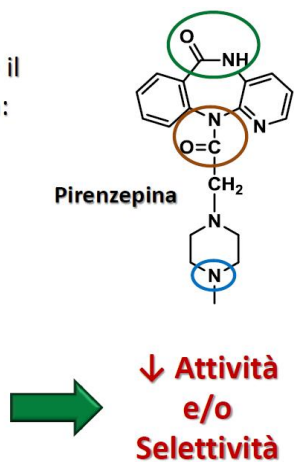


Figura 45 - Antimuscarinici M_1 selettivi

Per minimizzare gli effetti collaterali occorre **selettività M_1** → Sviluppo della **Pirenzepina**

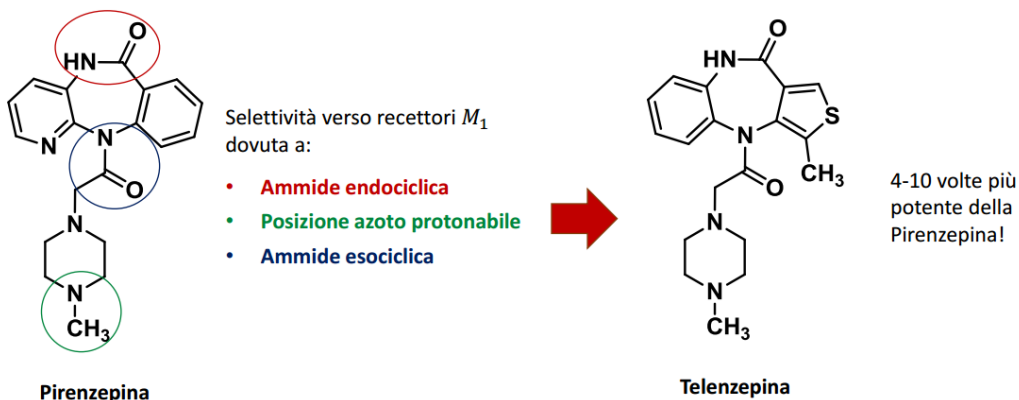
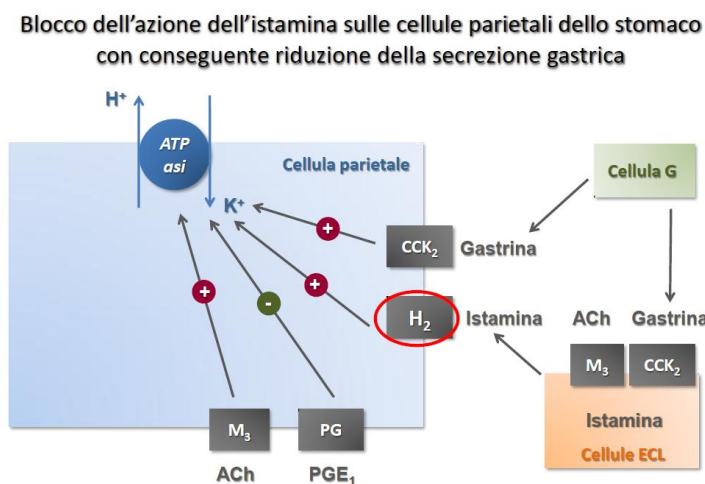


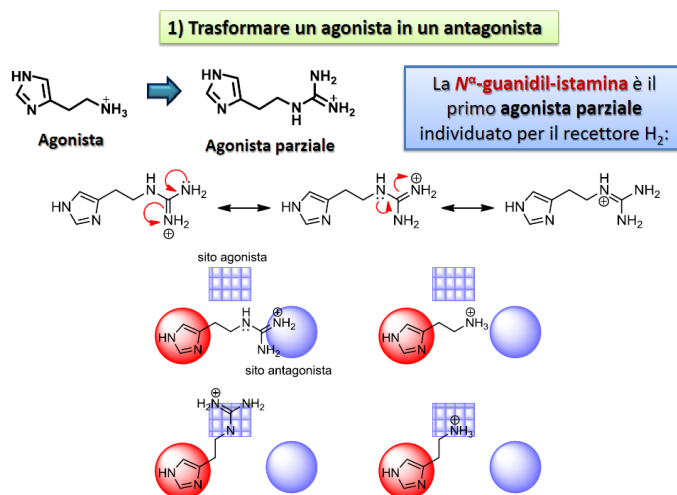
Figura 46 - Antimuscarinici M_1 selettivi

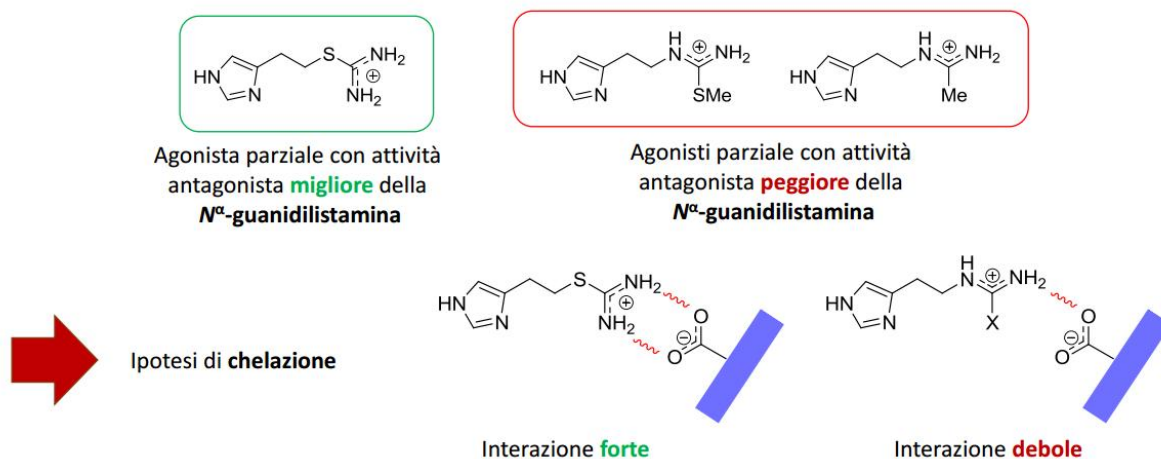
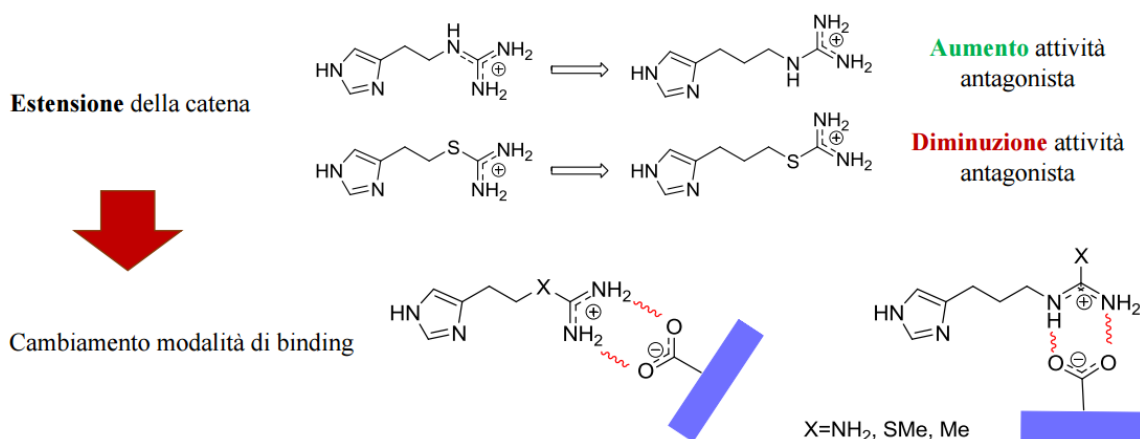
17.10 ANTAGONISTI H_2

Gli antagonisti H_2 dell'istamina risultano più efficaci rispetto agli antagonisti muscarinici poiché il recettore H_2 è espresso solamente sulla cellula parietale gastrica, motivo per il quale c'è un'azione più diretta e con minori effetti collaterali (figura 47).

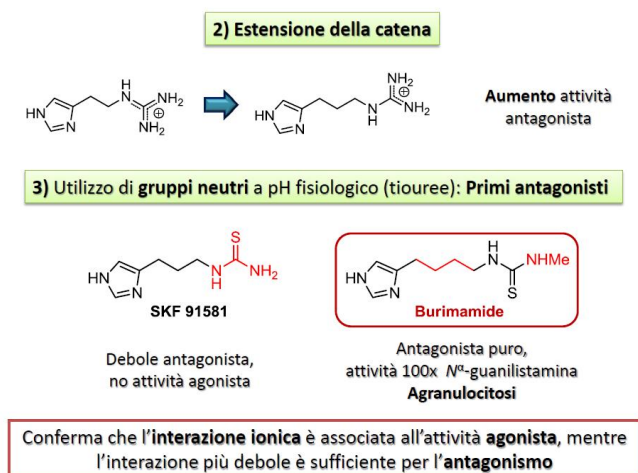
Figura 47 - H_2 antagonisti

Dalla tautomeria dell'istamina π e τ (si veda a questo proposito il paragrafo 17.2 di questo capitolo) si evince che la stabilizzazione del tautomero τ risulta essere un approccio valido per generare la selettività per il recettore H_2 . La ricerca di molecole selettive per i recettori H_2 si fonda sullo studio di agonisti parziali dell'istamina, sintetizzati modificandone la catena laterale prima con gruppi guanidinici (**N^α-guanidil-istamina**), e poi con gruppi tioguanidinici (**Burimamide**) (figure 48, 49 e 50).

Figura 48 - Sviluppo di antagonisti H_2

Figura 49 - Sviluppo di Antagonisti H_2 Figura 50 - Sviluppo di Antagonisti H_2

Nell'ambito dell'agonismo parziale, l'introduzione del gruppo guanidinico ha come risultato lo spostamento della carica positiva rispetto alla istamina. Tale spostamento permette alla N^{α} -guanidil-istamina l'intercettazione di un sito antagonista non raggiungibile dall'istamina. Quest'ultima, infatti, ha una distanza farmacoforica che gli permette esclusivamente il raggiungimento del carbossilato del sito agonista; l' N^{α} -guanidil-istamina, al contrario, in virtù della modifica apportata, può legarsi sia sul sito agonista, che su quello antagonista, risultando così un'agonista parziale funzionale. In base a queste considerazioni strutturali, si comprende che l'estensione della catena alifatica, e quindi un aumento delle distanze farmacoforiche, conduce a un aumento dell'attività antagonista poiché permette alla molecola il raggiungimento del sito antagonista presente. Un esempio di questi antagonisti è dato dalla **Burimamide** e dalla **Metiammide**. In particolare, con la Burimamide si è preferito scegliere di introdurre il gruppo tioureico come isostero di quello guanidinico. Questa scelta è motivata dal fatto che l'elettronegatività dello zolfo elimina il carattere basico dei due atomi di azoto in modo che a pH 7.4 non si formi nessun acido coniugato per proto nazione dell'azoto. Tale gruppo, quindi, può essere considerato una versione non ionizzabile della guanidina, confermando il carattere neutro come motivo di interazione più debole con la controparte recettoriale e sufficiente per ottenere un antagonismo puro (figura 51).

Figura 51 - Sviluppo di antagonisti H_2

Tuttavia, il gruppo tioureico si è dimostrato tossico poiché provoca agranulocitosi: per questa ragione, la Burimamide non è mai stata inserita sul mercato, ma ha costituito il punto di partenza per sviluppare una nuova molecola. Infatti, a partire dal fatto che, a pH 7.4, il 40% della Burimamide ha l'anello imidazolico protonato, si è introdotto un atomo di zolfo, ottenendo una variazione della basicità e uno spostamento dell'equilibrio tautomerico. In tal modo, dalla Burimamide si è giunti alla **Tioburimamide**. L'introduzione di questo atomo di zolfo, implica le seguenti considerazioni (figura 52):

- la posizione di un atomo di zolfo distante un atomo di carbonio dall'anello imidazolico, aumenta la potenza antagonista e favorisce il tautomero τ (effetto induttivo elettron-attrattore);
- la posizione di un atomo di zolfo legato direttamente all'anello imidazolico, diminuisce la potenza antagonista e favorisce il tautomero π (effetto elettron-donatore per risonanza).

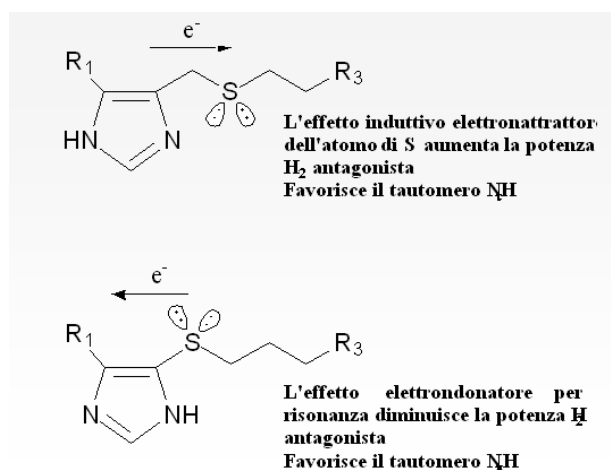
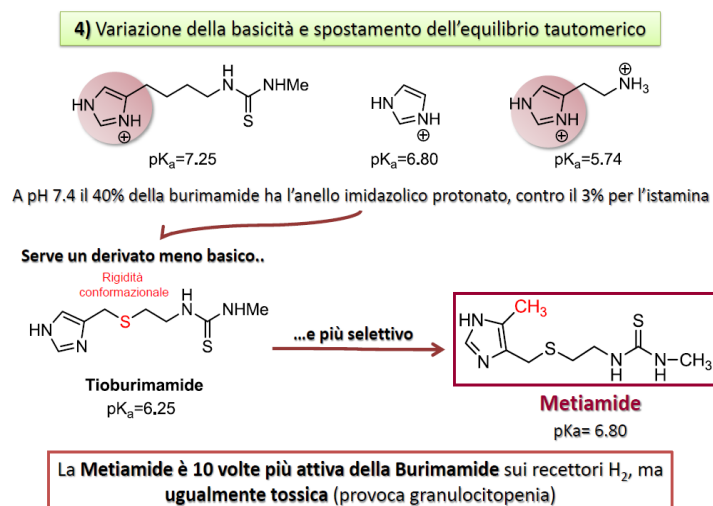


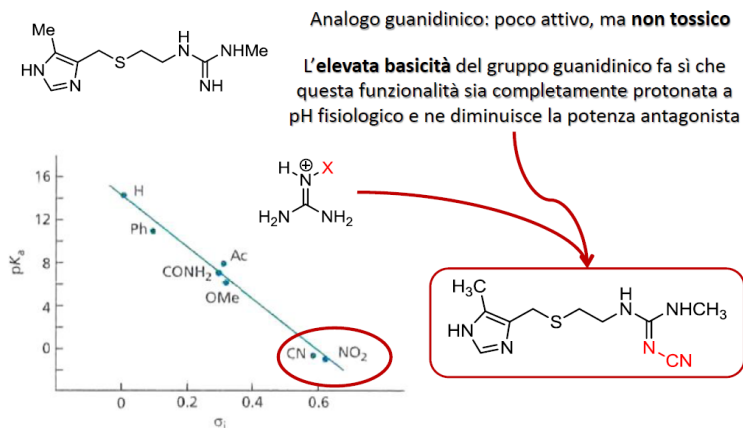
Figura 52 - Posizione dello zolfo e spostamento dell'equilibrio tautomerico

La prima sostituzione risulta la scelta migliore per ottenere anche una maggiore rigidità conformazionale (Tioburimamide). Tuttavia, un derivato ancora più selettivo si ottiene con l'introduzione di un metile in posizione 4 dell'anello imidazolico, dando luogo alla Metiamide, molecola dieci volte più attiva della Burimamide, ma ugualmente tossica (granulocitopenia) (figura 53).

Figura 53 - Sviluppo di antagonisti H_2

Il problema della tossicità può essere superato evitando l'utilizzo della funzione tioureica, ma, per garantire la potenza antagonista, risulta necessario trovare una alternativa al gruppo guanidinico. La sostituzione dello zolfo della porzione tioureica con un gruppo N-CN permette di ottenere un derivato cianoguanidinico che ha portato alla sintesi della **Cimetidina** (figure 54, 55 e 56). La Cimetidina è stato il primo anti H_2 utilizzato in terapia. Scoperto nel 1975 da J. W. Black, ma entrato in commercio solo a metà degli anni Ottanta, questo farmaco è capace di ridurre in pochi mesi l'ipercloridria permettendo di neutralizzare il dolore e rimarginare completamente l'ulcera senza dover ricorrere all'intervento chirurgico. L'efficacia della Cimetidina si deve alla stabilità del tautomero τ , raggiunta grazie all'introduzione del metile in posizione 4, con conseguente effetto di iperconiugazione (vale a dire l'interazione degli elettroni di un legame σ con un orbitale di antilegame) e dalla distanza dell'azoto protonato dall'anello imidazolico. Inoltre, il ruolo dello zolfo all'interno della catena alchilica contribuisce, grazie al suo angolo di legame, alla giusta flessibilità della catena stessa, la quale permette, attraverso il gruppo cianoguanidinico, la formazione di un legame intramolecolare tra il doppietto dell'azoto prossimale e l'idrogeno (figura 55). Ciò stabilizza ulteriormente la forma τ , conferendo a questa molecola una elevata selettività H_2 . È importante sottolineare che nel gruppo cianoguanidinico, si ritiene che entrambi i gruppi NH agiscano come donatori di legame a idrogeno nei riguardi dei residui di aspartato e arginina o tirosina presenti nel recettore H_2 . Tali legami sono molto importanti per mantenere l'antagonista sul recettore H_2 . Inoltre, l'aggiunta di un metile all'azoto terminale di queste "guanidine modificate" comporta un lieve aumento della lipofilia che sembra favorire l'antagonismo. Infine, quest'ultimo sostituyente deve essere di ridotte dimensioni e per questa ragione solo il metile è utilizzato in alcuni farmaci antiulcera presenti in commercio.

5) Eliminazione della funzionalità tioureica e della tossicità

Figura 54 - Sviluppo di antagonisti H_2

Importanza della catena alchilica

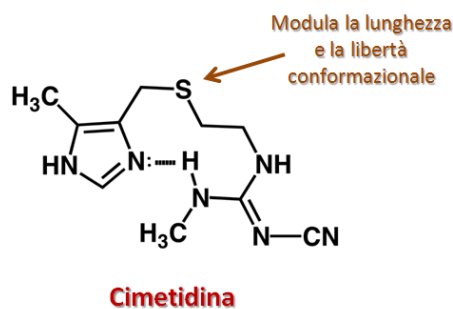
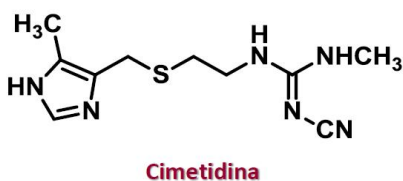


Figura 55 - Legame intramolecolare della Cimetidina



- Scoperta nel '75 da James Black
- In 10-15 giorni scompare il dolore
- In 2-3 mesi l'ulcera è del tutto rimarginata
- Effetti collaterali: interferenze con il metabolismo degli estrogeni (ginecomastia negli uomini, galattorrea nelle donne)



J. W. Black

Figura 56 - Antagonisti H_2

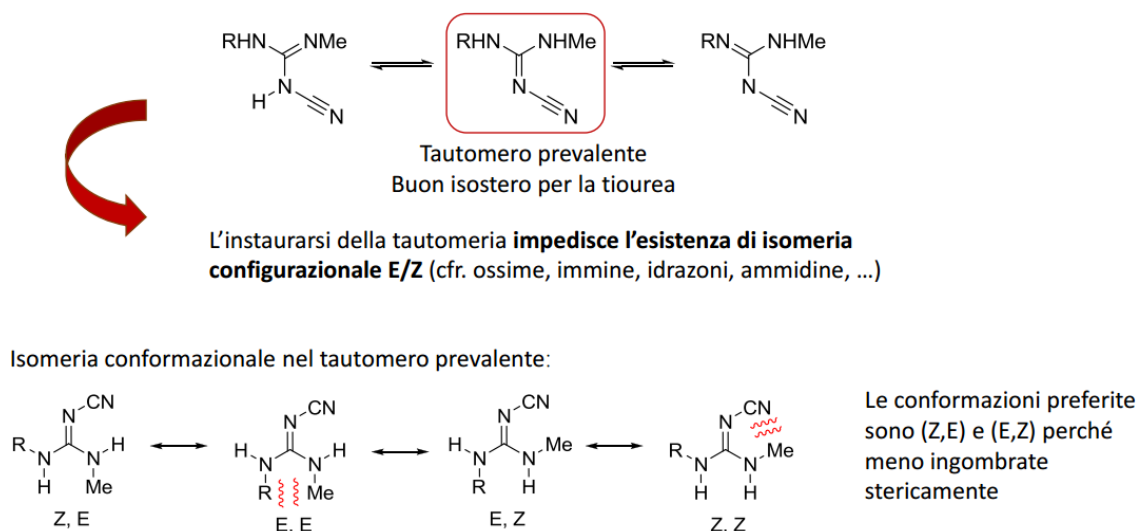


Figura 57 - Studi sulla Cimetidina

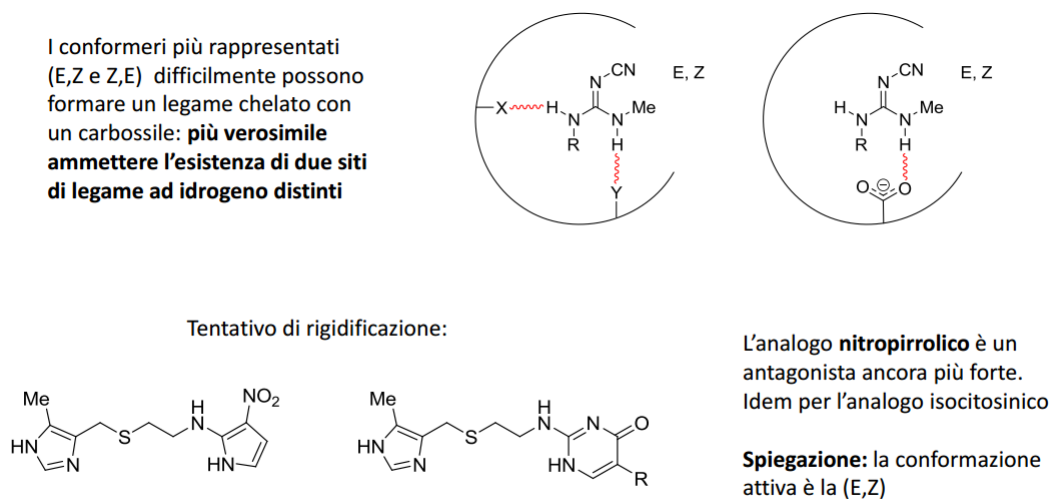


Figura 58 - Studi sulla Cimetidina

In seguito, si scoprì che l'anello imidazolico non era indispensabile, ma anzi portava all'inibizione dei citocromi CYP₄₅₀ e poteva essere sostituito anche da altri anelli bioisosteri, come avviene nella **Ranitidina**, nella **Famotidina**, e nella **Nizatidina** (figura 59). Nella Ranitidina la potenza aumenta notevolmente rispetto alla Cimetidina, permettendo di dimezzarne le dosi. La catena laterale basica dimetilamminometilica permette la formazione di sali idrosolubili e la quasi totale selettività per il recettore H₂, dovuta alla possibilità di formazione di un legame ionico molto più forte con l'aspartato dell'elica TM5. Il gruppo nitro (-NO₂), analogamente al gruppo ciano (-CN) della Cimetidina, attira gli elettroni (indebolendo la basicità dell'azoto).

La sostituzione dell'ammino-cianogruppo con un nitrometano o con una ammino-solfonammide riduce gli effetti collaterali e aumenta la durata d'azione

Il sostituito basico sull'anello aromatico aumenta la selettività verso il recettore H_2

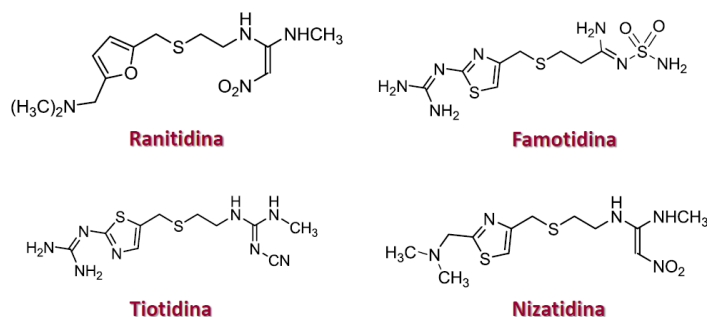


Figura 59 - Antagonisti H_2

Come si evince dalla figura 60, i requisiti essenziali per un antagonismo H_2 prevedono un anello aromatico, un linker flessibile e un gruppo polare donatore/accettore legame a idrogeno (in particolare si veda la struttura della Roxatidina nella figura 60).

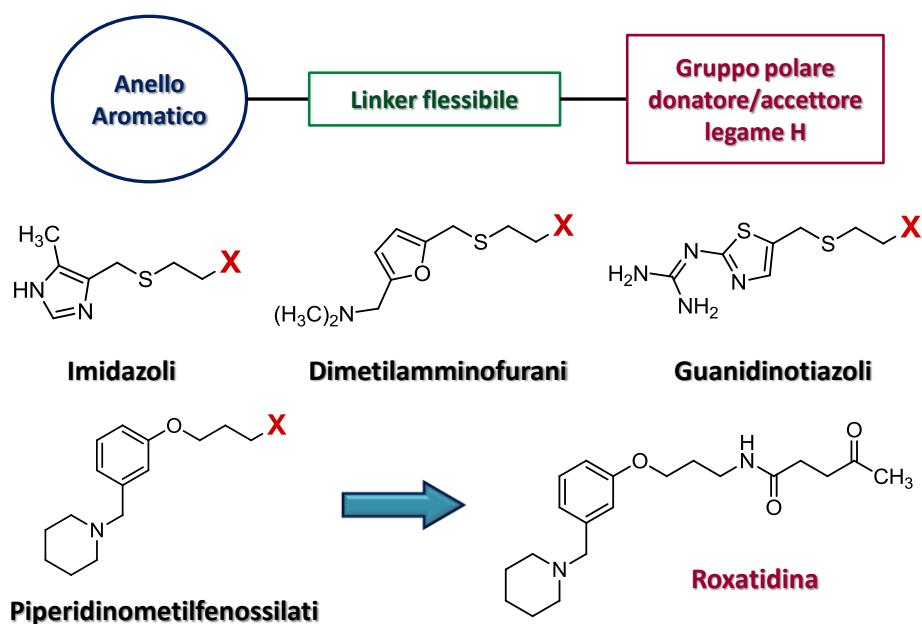


Figura 60 - Antagonisti H_2

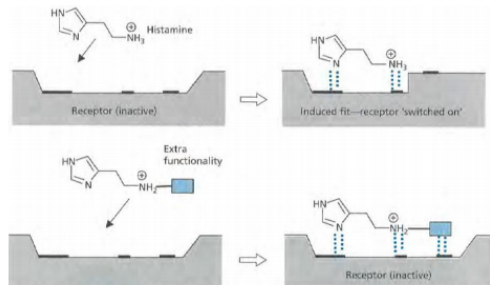
Alcune evidenze:

- Antagonisti H_1 non agiscono a livello gastrico
- Antagonisti H_1 hanno una struttura che ricorda l'istamina ma non chimicamente derivata tramite modifiche su di essa



- Antagonisti H_1 e H_2 inibiscono i recettori per l'istamina, ma legando siti diversi
- Ipotesi: Antagonisti H_1 legano allostericamente il recettore H_1 , mentre gli antagonisti H_2 legano il sito effettivo, quello dove lega l'agonista

I primi antagonisti H_2 nascono dallo studio di agonisti parziali dell'istamina generati per modifica della catena laterale



Spesso un antagonista può essere prodotto aggiungendo un gruppo funzionale che, legando un sito extra della proteina, ne modifica la struttura precludendo l'attivazione

Figura 61 - Relazione Struttura attività (SAR): modello recettoriale

17.11 INIBITORI DI POMPA PROTONICA (PPI)

A cavallo degli anni Settanta e Ottanta furono scoperti per caso gli inibitori di pompa protonica, una classe di farmaci capace di bloccare, in modo rapido e per un tempo sufficientemente lungo, la pompa H^+/K^+ ATPasi (figura 62). Questa pompa lavora espellendo ioni H^+ nel lume gastrico e internalizzando ioni K^+ nella cellula parietale gastrica.

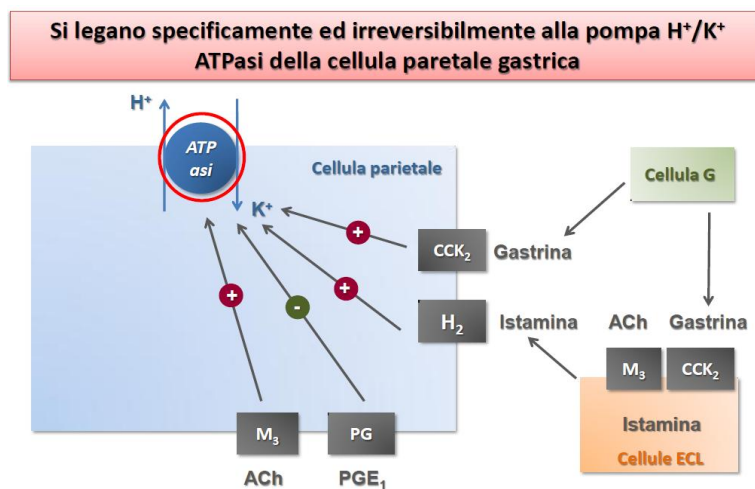
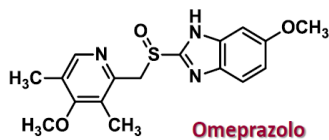


Figura 62 - Inibitori della pompa protonica (PPI)

Questa classe di farmaci è stata sviluppata da un prototipo di antivirale che manifestava proprietà antisecretorie sulle cellule parietali gastriche (figure 63 e 64). Da un punto di vista chimico, queste molecole sono derivati benzoimidazolici recanti un gruppo solfossido e un anello piridinico, i cui sostituenti determinano l'aspetto farmacocinetico e metabolico. L'aspetto innovativo di questi inibitori è rappresentato da una rapida riduzione della produzione di acido cloridrico (pochi giorni) e in una selettività significativa sulle cellule parietali gastriche, tale da minimizzare gli effetti collaterali.

L'**Omeprazolo** è il primo inibitore di pompa a essere stato sintetizzato (figura 65). La sua attività si contraddistingue per una durata molto più lunga rispetto alla sua breve emivita, di circa 1 ora, a causa del suo meccanismo d'azione.



Omeprazolo: capostipite della classe

Emivita molto breve ($\approx 1h$), ma vengono assunti una sola volta al giorno grazie alla loro azione molto prolungata (inibizione irreversibile)

Il legame disolfuro con la pompa può essere scisso dalla *glutathione reduttasi*

Metabolismo epatico:
CYP2C19: de-metilazione
CYP3A4: ossidazione a solfone

Figura 63 - Inibitori della pompa protonica (PPI)

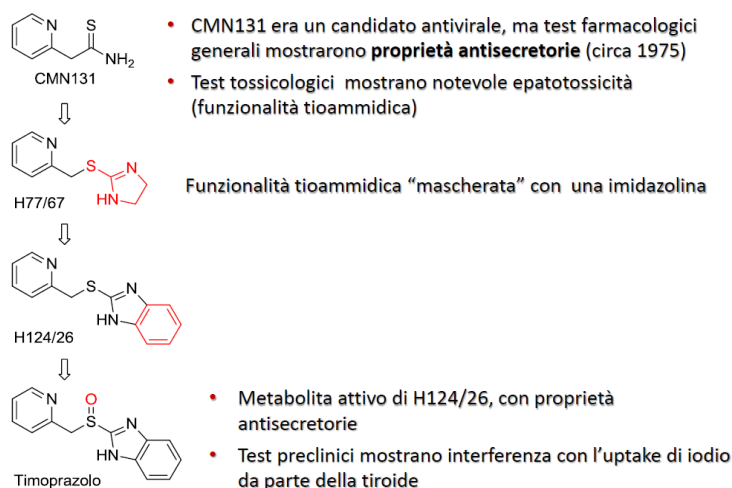


Figura 64 - Sviluppo dell'Omeprazolo

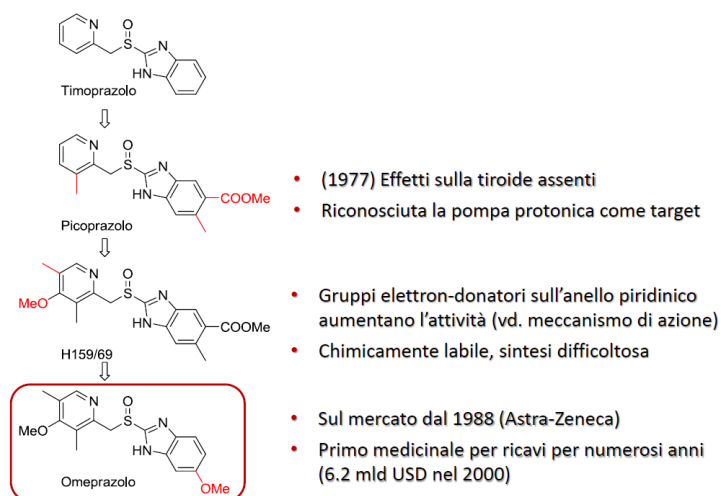


Figura 65 - Sviluppo dell'Omeprazolo

L'Omeprazolo è in grado di esercitare la sua azione solo a un pH particolarmente acido e, dunque, il suo target sono le pompe protoniche situate nei canalicoli della cellula parietale gastrica

dove il pH è pari a 2. Del resto, al fine di evitare l'attivazione precoce della molecola a livello gastrico, si ricorre alla somministrazione del farmaco sottoforma di compresse gastroresistenti, in quanto il farmaco necessita di superare indenne l'ambiente acido e arrivare nell'intestino, dove, grazie al pH alcalino, il principio attivo è liberato, pronto per l'assorbimento. Quando il farmaco raggiunge il circolo ematico, una quota sarà destinata al fegato per la metabolizzazione, mentre l'altra alla cellula parietale gastrica e ai canalicoli, dove le condizioni di pH estremamente acido permettono alla molecola di attivarsi e bloccare la pompa (figura 66).

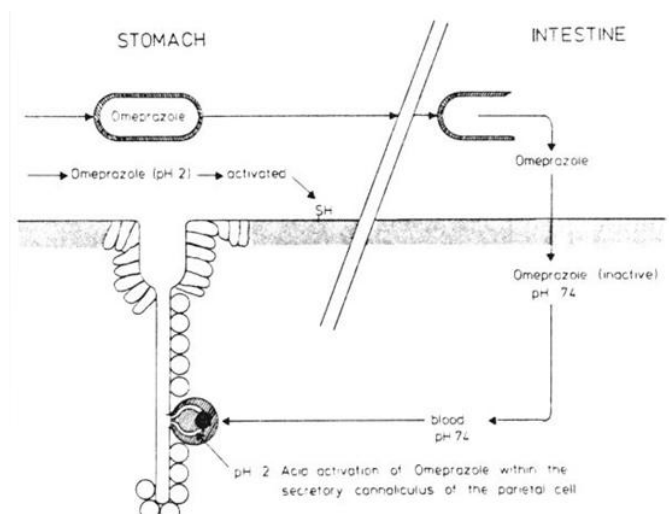


Figura 66 - Meccanismo di attivazione dell'Omeprazolo

Il meccanismo alla base dell'azione dell'Omeprazolo prevede la formazione di un legame covalente di tipo S-S (legame disolfuro) che, sebbene apparentemente irreversibile, può essere scisso dalla glutazione riduttasi. In tal modo, è possibile ripristinare la funzione della pompa senza dover ricorrere a una biosintesi della stessa.

Nello specifico, la porzione farmacoforica dell'inibitore è rappresentata dal 2-piridilmetilsolfenilbenzimidazolo. Il termine "solfenil" indica la presenza di un gruppo solfossido ($-S=O$), il quale per poter interagire con il gruppo sulfidrilico ($-SH$) della cisteina deve essere attivato attraverso una serie di reazioni che iniziano con la protonazione dell'azoto dell'anello benzimidazolico. Nel primo passaggio, il doppietto di elettroni dell'azoto piridinico risulta fondamentale per attivare il farmaco: la sua compartecipazione è, infatti, incentivata dall'inserimento di un metossile (gruppo elettrondonatore) sull'anello aromatico che ne incrementa la basicità e rende più facile il passaggio successivo. Nel secondo passaggio, attraverso la formazione dell'intermedio spiro, si ottiene la conversione del gruppo solfossido ($-S=O$) ad acido solfenico, il quale nella forma ciclizzata interagisce con un gruppo sulfidrilico ($-SH$) di una cisteina presente sulla pompa, dando luogo alla formazione di un legame covalente disolfurico (figura 67).

PPI: Attivazione e Meccanismo d'Azione

- **Attivazione a pH acido**
- La loro azione deve espletarsi all'interno della cellula parietale: sono somministrati sotto forma di compresse gastro-resistenti

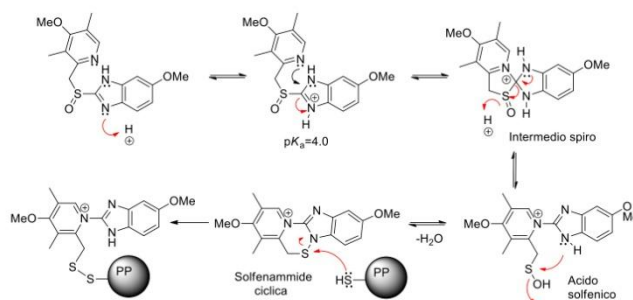


Figura 67 - Inibizione della pompa protonica

La formazione dell'addotto sulfenamide- H^+/K^+ ATPasi ostacola la variazione conformazionale della pompa e gli ioni H^+ non vengono esternalizzati, ragione per cui diminuisce l'acido cloridrico nel lume gastrico e, quindi, anche il pH (figura 68).

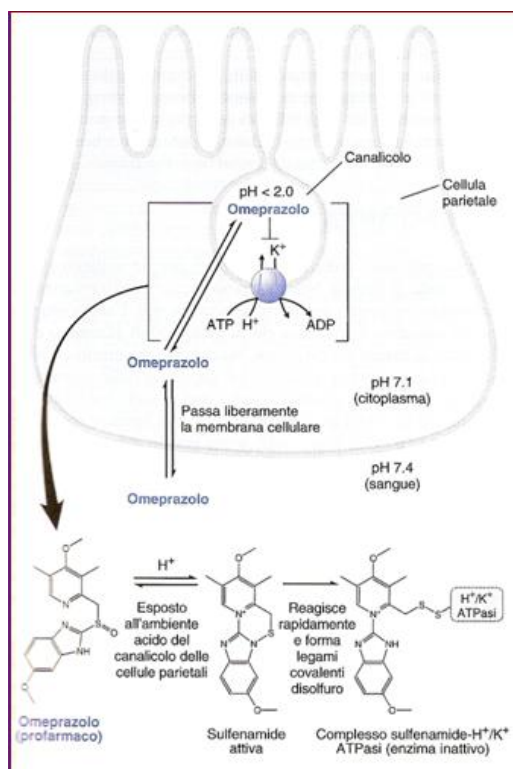


Figura 68 - Sulfenamide ciclica attiva

Altri inibitori di pompa protonica sono il **Lansoprazolo**, il **Pantoprazolo** e il **Rabeprazolo** che presentano l'ossigeno legato in para all'azoto sull'anello aromatico, e il **Timoprazolo**, il quale, non avendo il gruppo elettrondonatore, è la sostanza meno potente (figura 69).

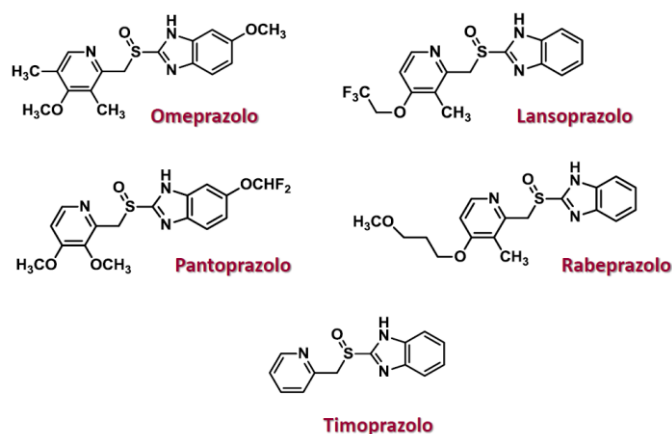


Figura 69 - Inibitori della pompa protonica (PPI)

L'Omeprazolo, in seguito alla metabolizzazione epatica, può essere trasformato in un solfone (da solfossido a solfone), può essere metilato, oppure subire idrossilazione. Tuttavia, solo il passaggio da solfossido a solfone inattiva la molecola (figure 70 e 71).

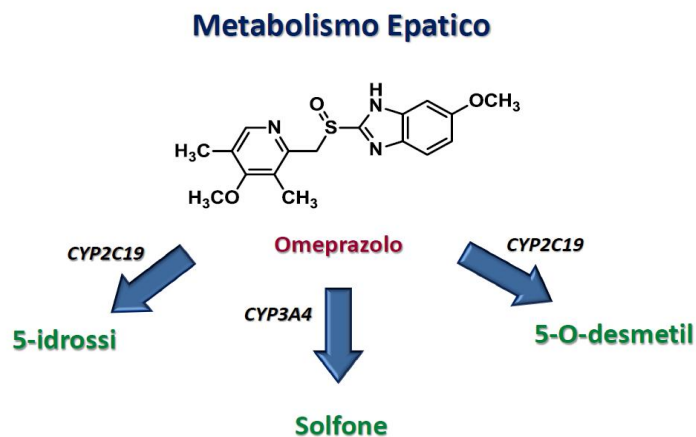


Figura 70 - Inibitori della pompa protonica (PPI)

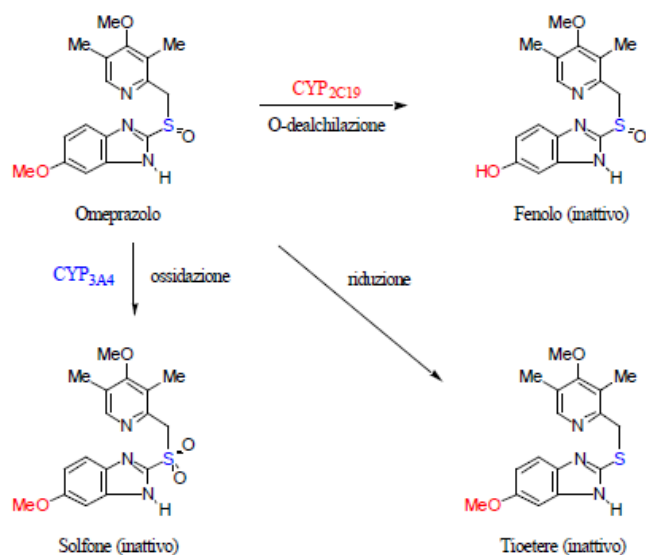


Figura 71 - Metabolismo dell'Omeprazolo

È importante ricordare che il brevetto di queste molecole è esteso anche al loro centro di chiralità. La presenza della funzione solfossido ($-S=O$) determina infatti chiralità perché lo zolfo ha legati 4 gruppi diversi, di cui uno è rappresentato dal doppietto elettronico libero. Per tale ragione si hanno 2 enantiomeri che si producono in percentuali uguali nel processo di sintesi. Si è poi scoperto che l'isomero S, chiamato **Esomeprazolo**, è l'eutomero, in quanto è più facilmente attivabile dalla protonazione e meno metabolizzato perché ha il doppietto elettronico meno accessibile all'enzima epatico (figure 72, 73 e 74).

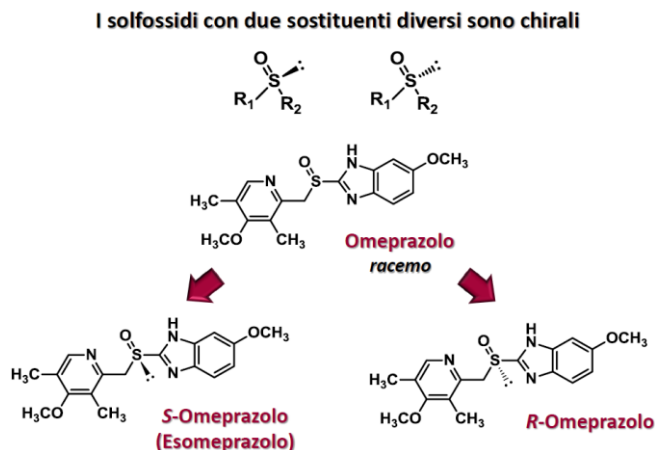


Figura 72 - Inibitori della pompa protonica (PPI)

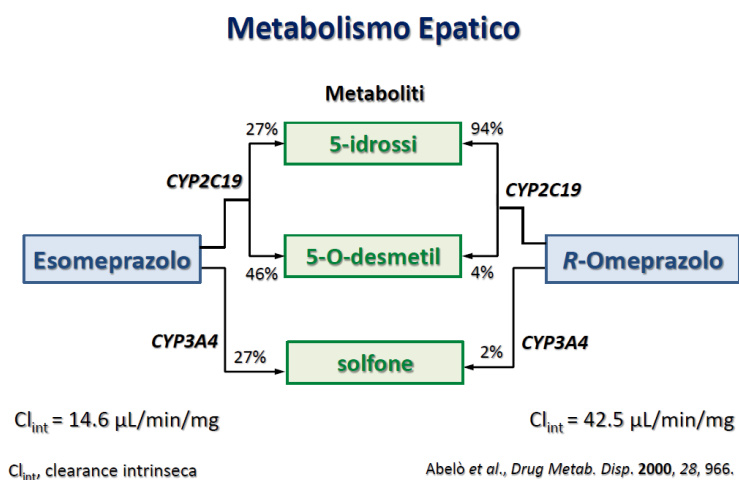


Figura 73 - Inibitori della pompa protonica (PPI)

Metabolismo Epatico

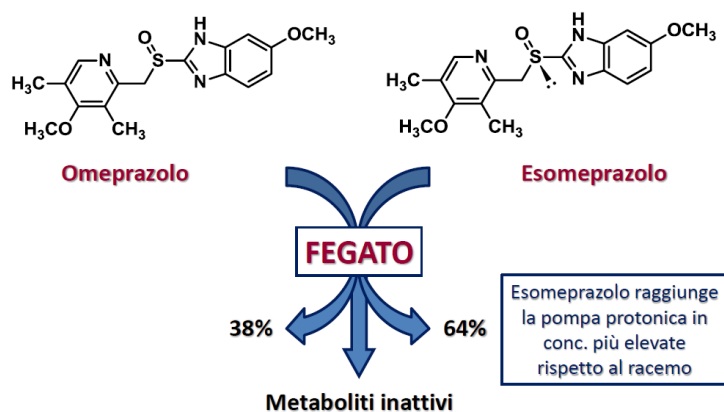


Figura 74 - Inibitori della pompa protonica (PPI)

17.12 ANTAGONISTI DELLA GASTRINA

Un ultimo approccio, ancora in via sperimentale, per contrastare l'iperacidità gastrica prevede l'uso degli antagonisti del recettore della gastrina, composti che ricordano la struttura delle benzodiazepine, delle quali però non hanno il farmacoforo e, pertanto, non danno effetti collaterali sul SNC. L'**YM-022** agisce mimando gli aminoacidi della CCKB (figure 75 e 76).

- La Gastrina è un ormone proteico secreto, in seguito a stimoli chimici/meccanici, dalle **cellule G** della mucosa pilorica e della porzione prossimale del tenue
- Stimola le **cellule ossintiche** delle **ghiandole gastriche** a produrre e secernere acido cloridrico
- Diminuisce il tono dello sfintere pilorico
- Si lega ai **recettori B** della **colecistochinina (CCK-B)**, stimolando il rilascio di istamina da parte delle cellule enterocromaffino-simili e l'aumento dell'espressione della pompa H^+/K^+ ATPasi nelle cellule parietali

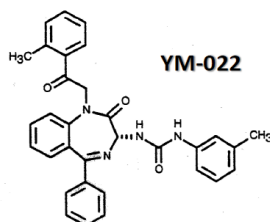


Figura 75 - Antagonisti del recettore della gastrina CCK-B

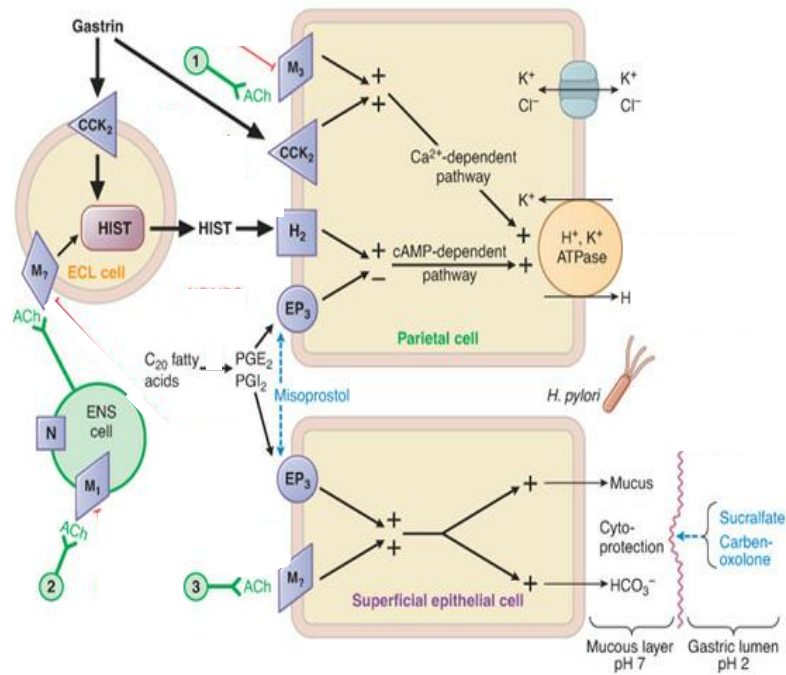
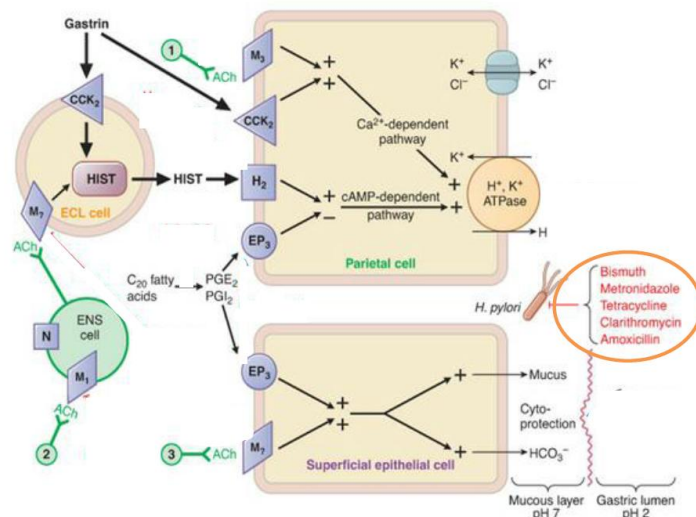


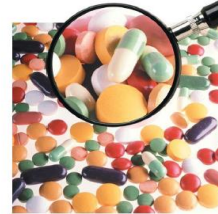
Figura 76 - Farmaci che riducono i fattori aggressivi

17.13 ERADICAZIONE DELL'*HELICOBACTER PYLORI*

Nel 2005 B. J. Marshall e J. R. Warren vinsero il premio Nobel per la scoperta del batterio *Helicobacter pylori*. Questa tappa scientifica ha segnato una svolta nella cura dell'iperacidità gastrica, in quanto, se si riscontra la positività al batterio, tramite opportuni protocolli terapeutici, è possibile eliminare la causa, senza trattare solamente la sintomatologia. L'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, si effettua nelle modalità indicate nelle figure 77, 78 e 79.

Figura 77 - Terapia contro *Helicobacter pylori*

- L'FDA (Food and Drug Administration) ha approvato una terapia che consiste nell'assumere **antibiotici per circa 10-15 giorni** associandoli a un farmaco antiacido (**inibitori della pompa protonica**)
- Poiché un singolo antibiotico non elimina interamente l'infezione, si abbinano, di norma, **2 diversi antibiotici associati ad un protettore dello stomaco (triplice terapia)**
- Tra gli antibiotici di più comune impiego si ricordano l'**amoxicillina**, la **claritromicina**, la **tetraciclina**, il **tinidazolo** ed il **metronidazolo**
- Tra i più usati farmaci antisecretivi figurano l'**omeprazolo**, l'**esomeprazolo**, il **lansoprazolo** e la **ranitidina bismuto citrato**



N.B.: **Omeprazolo** ha anche una attività **battericida in vitro** su **Helicobacter pylori**

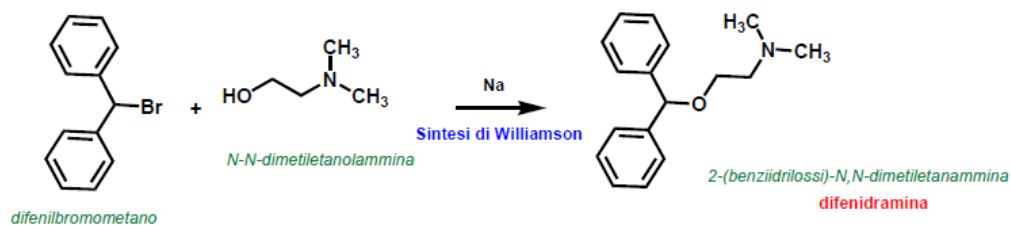
Figura 78 - Terapia contro Helicobacter pylori

- La **triplice terapia**, se condotta in modo regolare, risulta risolutiva in circa il 90% dei casi
- La **terapia sequenziale** di 10 giorni è una nuova terapia che consiste in una **duplice terapia** (antisecretivo + amoxicillina) di 5 giorni seguita da una **triplice terapia** (antisecretivo + claritromicina + tinidazolo) per i successivi 5 giorni
- La terapia sequenziale è risultata più efficace delle triplici terapie in numerosi studi multicentrici italiani con un tasso di guarigione ben superiori al 90%
- Devono effettuare la terapia (triplice o sequenziale) i pazienti affetti da: ulcera gastrica, ulcera duodenale, linfoma gastrico, dispepsia non ulcerosa, anemia sideropenica, piastrinopenia autoimmune

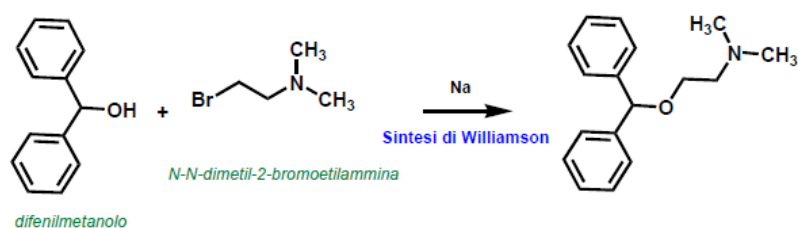
Figura 79 - Terapia contro Helicobacter pylori

Sintesi

DIFENIDRAMMINA



OPPURE:

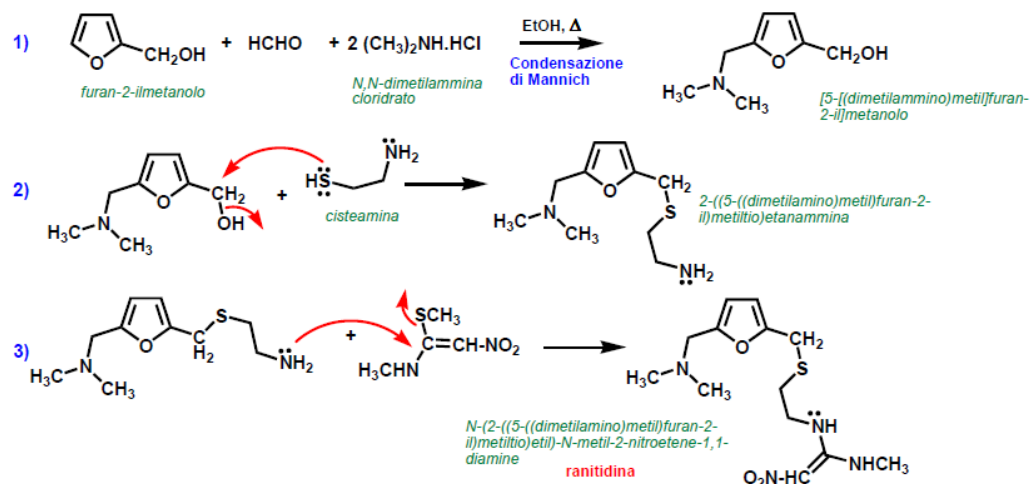


meccanismo della sintesi di Williamson degli eteri:

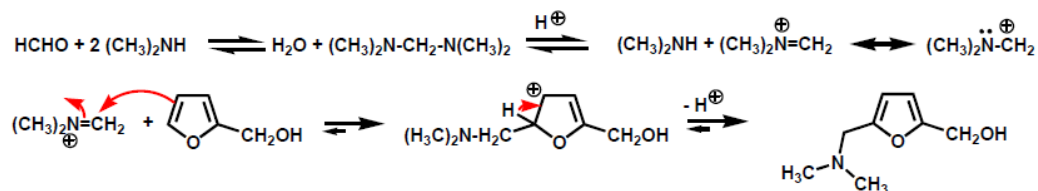


ANNOTAZIONI

RANITIDINA

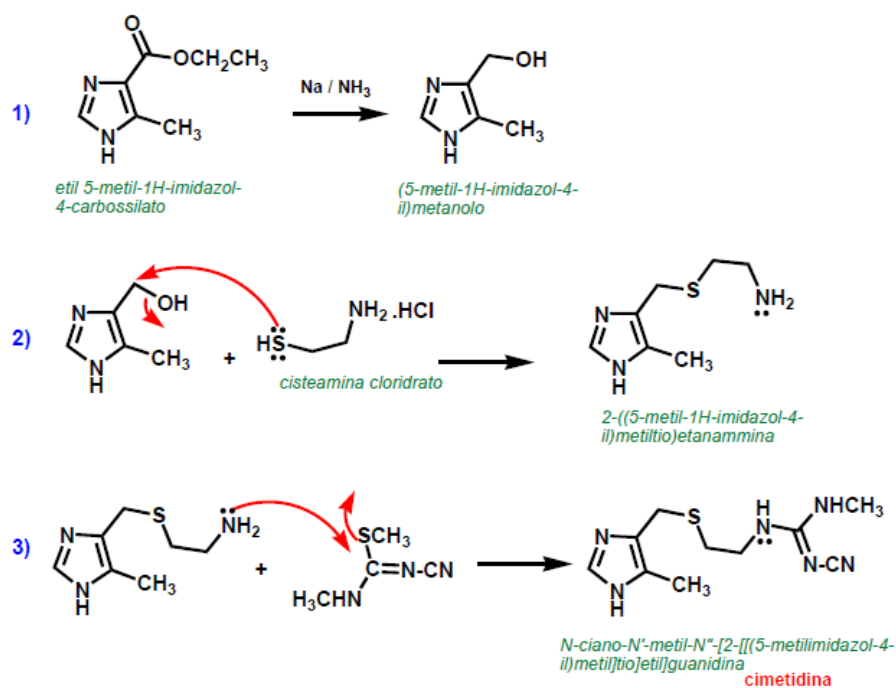


meccanismo della condensazione di Mannich:



ANNOTAZIONI

CIMETIDINA



ANNOTAZIONI

Capitolo Diciottesimo

Diuretici

PUNTI CHIAVE

- ✓ I diuretici agiscono sul rene provocando un aumento della produzione di urina, riducendo così la volemia.
- ✓ I diuretici sono adoperati per la cura dell'ipertensione e di quelle patologie caratterizzate da un'anormale ritenzione idrosalina.
- ✓ I diuretici non sono classificati in base al meccanismo d'azione, ma in relazione alla porzione anatomica del nefrone sulla quale intervengono.
- ✓ I diuretici possono essere suddivisi nelle seguenti classi: a) diuretici osmotici; b) inibitori dell'anidasi carbonica; c) diuretici tiazidici; d) diuretici dell'ansa; e) diuretici risparmiatori di potassio.

18.1 INTRODUZIONE

I farmaci diuretici agiscono sul rene provocando un aumento della produzione di urina, riducendo così la volemia (figura 1). Questi farmaci sono adoperati per la cura dell'ipertensione e di quelle patologie caratterizzate da un'anormale ritenzione idrosalina. I diuretici non sono classificati in base al meccanismo d'azione, ma in relazione alla porzione anatomica del nefrone sulla quale intervengono.

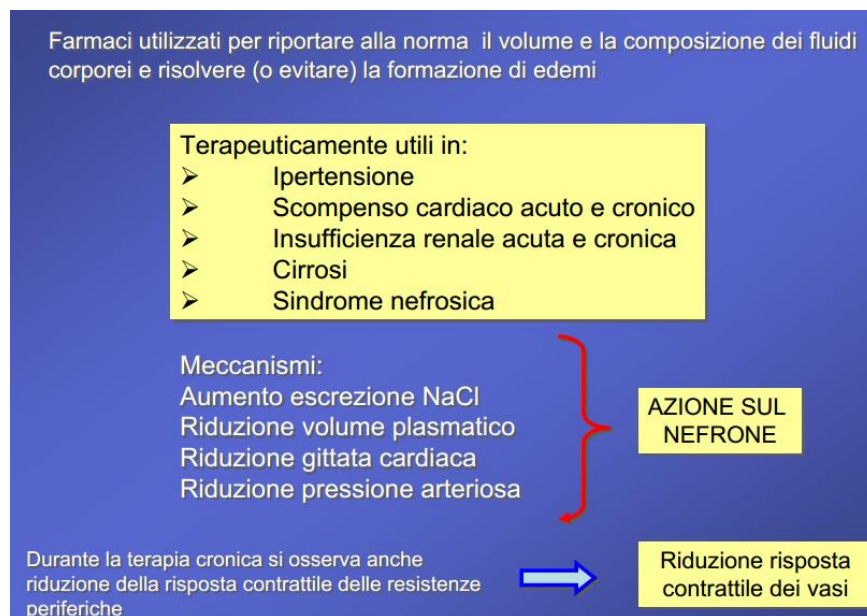


Figura 1 - Farmaci diuretici

Il 90% circa delle unità funzionali del rene è localizzata nella sua zona corticale: tale unità funzionali sono chiamate nefroni. Il singolo nefrone è costituito dalla capsula di Bowman, dal tubulo contorto prossimale, dall'ansa di Henle, dal tubulo contorto distale e dal dotto collettore, dove fisiologicamente avviene il riassorbimento di sostanze solubili in acqua (figura 2). Tali sostanze sono ioni sodio (Na^+), potassio (K^+) e cloruro (Cl^-) che, essendo elettroliti forti, richiamano, durante il riassorbimento, molecole di acqua. Se si riduce il riassorbimento degli ioni,

si riduce anche il riassorbimento dell'acqua di idratazione, inducendo un aumento del volume delle urine. Da un punto di vista fisiologico, il riassorbimento degli ioni avviene in regime di isotonicità, per cui, per ogni ione sodio (Na^+) internalizzato, un protone (H^+) o uno ione potassio (K^+) è espulso: si verifica, così, un continuo scambio di cariche volto a mantenere le condizioni di equilibrio omeostatico (figura 4). Le varie porzioni anatomiche del nefrone contribuiscono alla composizione finale dell'urina (figura 5), la quale è il risultato sia della differente permeabilità di tali porzioni rispetto ad acqua e sali, sia dell'ipertonica della midollare, sia dell'azione di ormoni come l'aldosterone e l'ADH (vasopressina).

Struttura del Nefrone

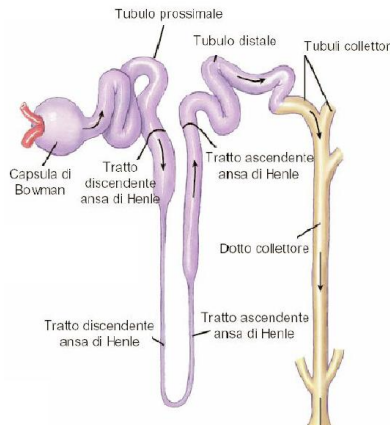


Figura 2 - Anatomia del rene

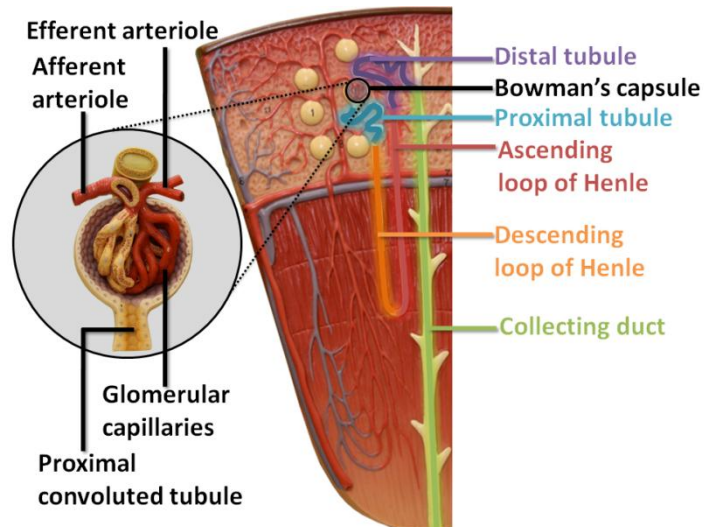


Figura 3 - Struttura del nefrone

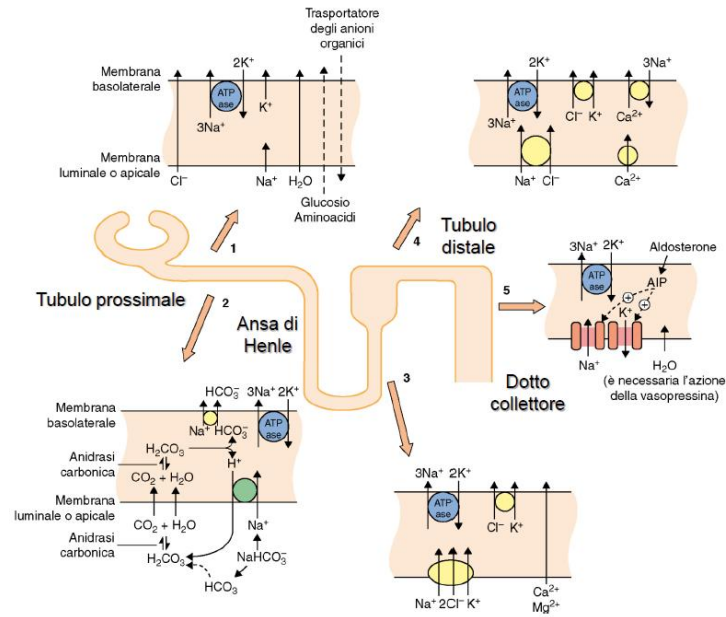


Figura 4 - Fisiologia del rene

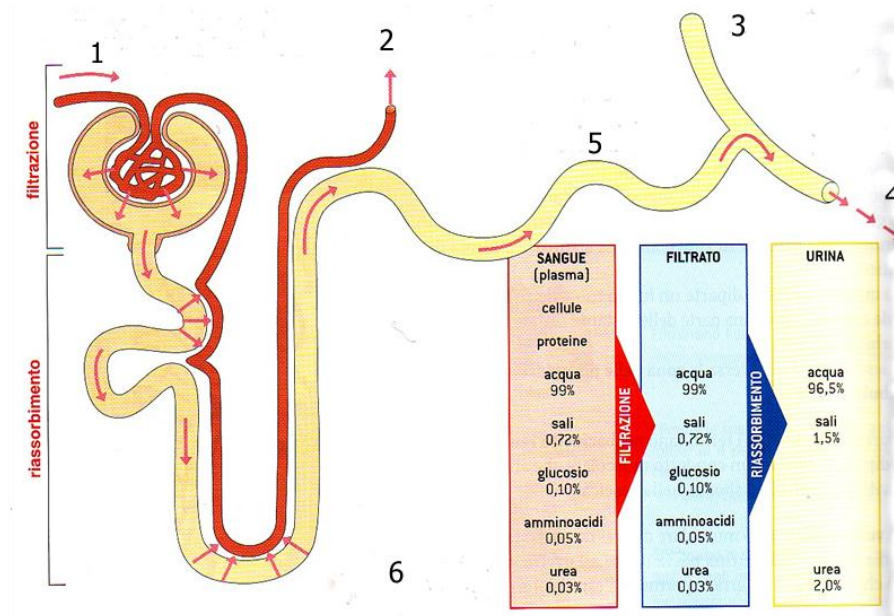


Figura 5 - Composizione delle urine

Come si può notare dalla figura 5, dal volume totale di plasma, i reni producono un filtrato di 180 litri al giorno, corrispondenti al 12% di ciò che transita al livello glomerulare. Un individuo adulto elimina tra i 2 e i 3 litri di urina al giorno: ciò significa che la maggior parte dei soluti e dell'acqua viene recuperata dall'organismo. L'unico modo per incrementare il volume di acqua escreto è arricchire la concentrazione osmotica dell'urina rispetto ai normali valori fisiologici. Quest'ultima attività è svolta attraverso vari meccanismi dai farmaci diuretici.

18.2 FARMACI DIURETICI

I farmaci diuretici possono essere suddivisi nelle seguenti classi (figure 6 e 7):

- Diuretici osmotici**
- Inibitori dell'anidrasi carbonica**

- c. Diuretici tiazidici (e congeneri)
- d. Diuretici dell'ansa
- e. Diuretici risparmiatori di potassio

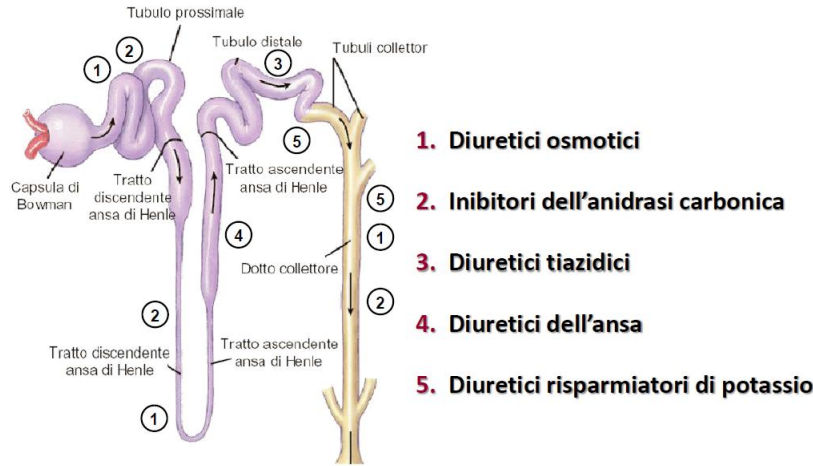


Figura 6 - Farmaci diuretici: siti d'azione

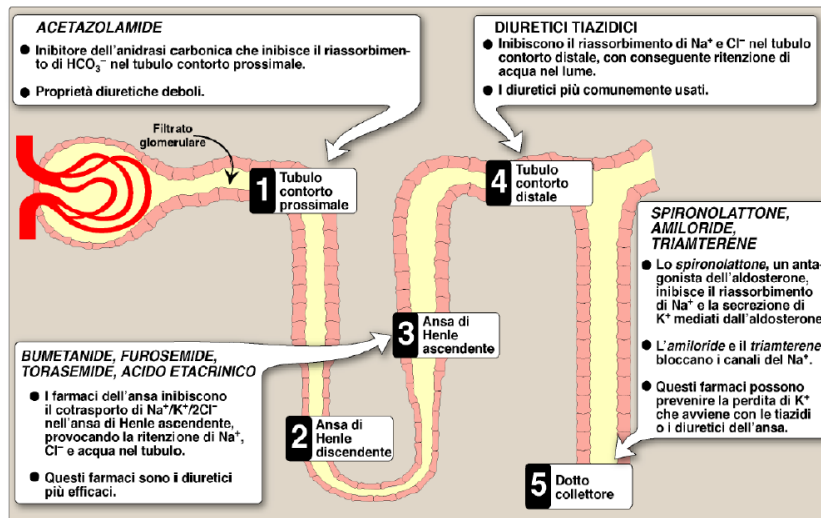
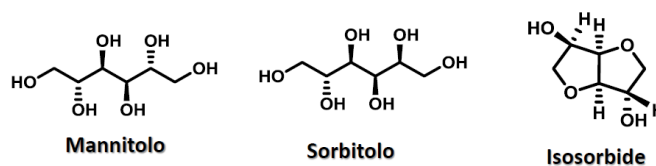


Figura 7 - Farmaci diuretici: siti d'azione

a) Diuretici osmotici

I diuretici osmotici sono farmaci fortemente idrofili, che, dopo essere stati secreti nell'urina, non sono riassorbiti e richiamano una significativa quantità di acqua di idratazione, tale da diminuire la volemia (figura 9). A questa classe di farmaci appartengono il **Mannitolo**, il **Sorbitolo** e l'**Isosorbide** (figura 8). Suddette molecole sono definite diuretici drastici in quanto agiscono lungo tutto il nefrone e sono utilizzate in casi di emergenze terapeutiche, quali insufficienza renale acuta, glaucoma ed edema cerebrale.

Tali farmaci, se somministrati per via orale, esercitano un'azione lassativa, causando diarrea osmotica utile per eliminare sostanze tossiche dall'organismo.

Piccole molecole idrofile inerti farmacologicamente e metabolicamente

Meccanismo: Filtrati a livello del glomerulo e scarsamente riassorbiti. Formano una soluzione ipertonica (iperosmolare) richiamando acqua nei tubuli → aumento escrezione acqua e Na^+

Sito d'azione: segmenti del nefrone permeabili all'acqua (tubulo contorto prossimale, porzione discendente dell'ansa di Henle e dotti collettori)

Uso: Oftalmologia (ipertensione intraoculare, glaucoma), Insufficienza renale acuta, Emorragie

Farmacocinetica: Somministrazione parenterale! Per os. sono lassativi

Figura 8 - Diuretici osmotici

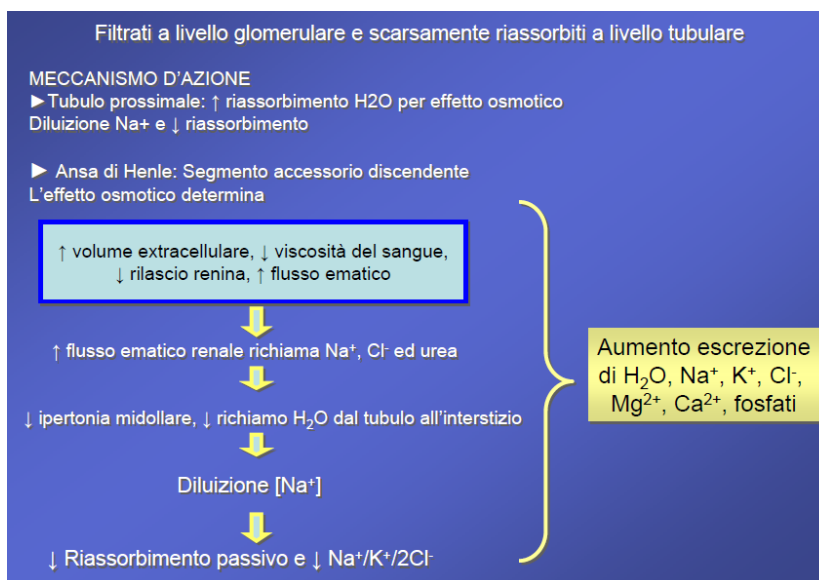


Figura 9 - Diuretici osmotici

b) Inibitori dell'anidrasi carbonica

Gli inibitori dell'anidrasi carbonica sono farmaci che agiscono a livello del tubulo contorto prossimale, inibendo l'attività dell'enzima anidrasi carbonica. Nella suddetta zona anatomica avviene la maggior parte del riassorbimento di zuccheri, amminoacidi e tutte quelle sostanze funzionali a basso peso molecolare che risultano idrosolubili nella cosiddetta preurina. Il filtrato del tubulo prossimale ha una composizione ionica simile a quella del plasma (300 mOsm), ma con una concentrazione di sodio un po' più alta rispetto a quella presente nelle cellule del tubulo prossimale; di conseguenza, il sodio nel suo trasporto netto determina un riassorbimento anche dell'acqua, la quale lascerà il lume cellulare. Come si evince dalla figura 11, uno ione sodio (Na^+), tramite un antiporto, è scambiato con un protone (H^+), permettendo, appunto, il riassorbimento di acqua. Tale processo avviene fin quando sussiste la disponibilità di protoni (H^+), i quali derivano dall'idratazione dell'anidride carbonica, reazione catalizzata dall'enzima anidrasi carbonica, la quale è presente in due isoforme, una citosolica (di tipo II) e una ancorata alla membrana luminale (di tipo IV). L'anidrasi carbonica catalizza, attraverso l'aggiunta di una molecola di acqua, l'idratazione dell'anidride carbonica, permettendo la formazione di acido carbonico (H_2CO_3), che poi si dissocia in un protone (H^+) e in uno ione bicarbonato (HCO_3^-).

Come si può osservare dalla figura 10, l'anidride carbonica è coordinata nel sito catalitico dell'enzima tramite un atomo di zinco. Tale atomo ha il compito di polarizzare ulteriormente il carbonio della molecola di CO_2 , in modo che quest'ultimo possa essere attaccato da un nucleofilo come l'acqua. Ne deriva che, per l'inibizione di tale enzima, è essenziale utilizzare una base di Lewis più forte dell'ossigeno dell'anidride carbonica e capace di coordinare l'atomo di zinco in modo preferenziale. L'inibizione dell'anidrasi carbonica comporta la mancata formazione di protoni (H^+) provenienti dalla dissociazione dell'acido carbonico, necessari per lo scambio con gli ioni sodio. Pertanto, il processo di riassorbimento dello ione sodio si blocca e, contemporaneamente, non sarà riassorbito neanche lo ione cloruro, ottenendo così una maggiore quantità di cloruro di sodio (NaCl) nell'urina. Per mantenere l'osmolarità sarà dunque richiamata una quantità proporzionale di acqua, che incrementa il volume urinario, generando l'effetto diuretico.

Anidrasi Carbonica (CA)

- **Metalloenzima (Zn)** ubiquitario
- Coinvolta nella modulazione del pH regolando l'equilibrio:

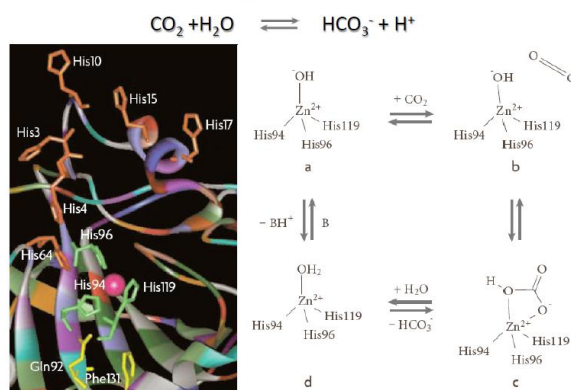
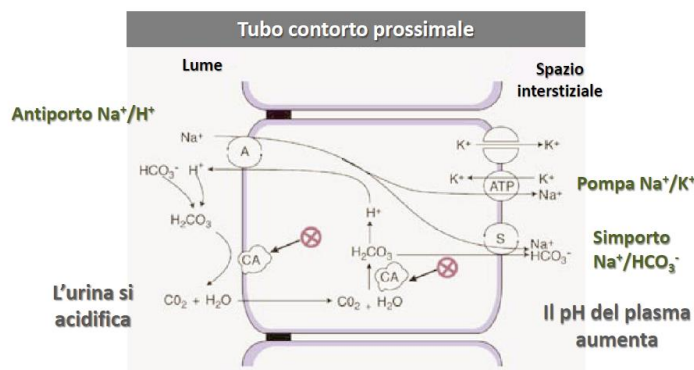


Figura 10 - Inibitori dell'anidrasi carbonica

Meccanismo d'Azione



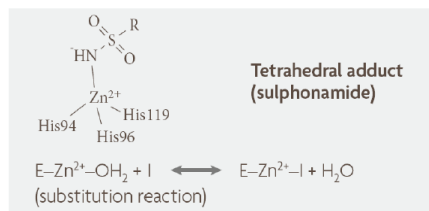
- Contrastano la formazione di H_2CO_3
- Limitano la concentrazione di ioni H^+
- Escrezione di HCO_3^- , Na^+ e H_2O

Figura 11 - Inibitori dell'anidrasi carbonica

Il primo gruppo funzionale utilizzato come prototipo di inibitore dell'anidrasi carbonica è stata la funzione solfonammidica ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) (figura 12). Dall'osservazione degli effetti farmacologici della Sulfanilammide, molecola appartenente alla classe dei sulfamidici antibatterici, si riscontrò un incremento della diuresi. Questa funzione, a pH fisiologico non è molto dissociata, ma in prossimità dello ione zinco si deprotona e permette la formazione di un complesso fortemente

stabilizzato (figura 15) . Proprio per questa qualità, la Sulfanilammide fu scelta come punto di partenza per lo sviluppo dei diuretici inibitori dell'anidrasi carbonica.

Meccanismo d'Azione



Limitazioni

- Acidosi metabolica (CA ubiquitaria)
- **Effetto diuretico blando** (compensazione a livello del tubulo prossimale)

Uso

- Trattamento del glaucoma ed elevata pressione intraoculare
- Facilitare l'eliminazione di acidi deboli

Figura 12 - Inibitori dell'anidrasi carbonica

Una volta compreso che la funzione solfonammidica fosse determinante nell'inibizione dell'enzima, si pensò – durante le fasi ricerca per sviluppare farmaci diuretici inibitori dell'anidrasi carbonica – di sintetizzare molecole in cui tale funzione fosse presente due volte (si veda la Diclorofenamide in figura 13). In questo modo, infatti, si credeva di poter ottenere effetti inibitori più forti. Un'ipotesi che, tuttavia, è si rivelata errata poiché non vi è una significativa correlazione tra la presenza di due gruppi solfonammidici e l'attività diuretica, in quanto, pur essendoci due funzioni attive, l'enzima è sempre inibito da solo una di queste funzioni. A questa classe di farmaci appartengono l'**Acetazolamide**, la **Metazolamide**, l'**Etossizolamide**, la **Diclorofenamide**, la **Donzolamide** e la **Brinzolamide** (figura 13). La maggiore potenza della Diclorofenamide dipende dall'introduzione di gruppi elettronattrattori come gli di atomi cloro, i quali incrementano la disponibilità del doppietto elettronico sull'azoto, rendendo la base di Lewis ancora più forte.

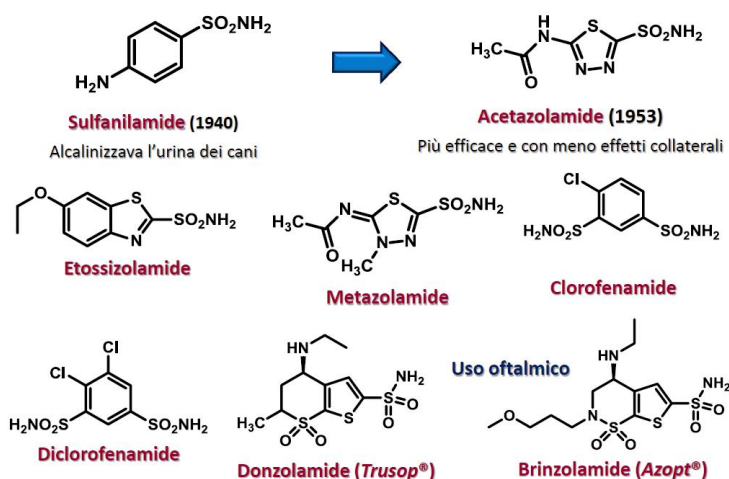
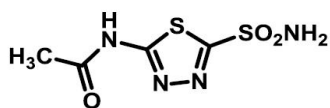


Figura 13 - Inibitori dell'anidrasi carbonica

Le relazioni struttura-attività (SAR) di questa classe di farmaci sono riassunte nella figura 14. I diuretici inibitori dell'anidrasi carbonica inducono, tuttavia, una blanda azione diuretica, in quanto il riassorbimento di acqua nelle zone che seguono il tubulo contorto prossimale è limitato.

Relazioni Struttura-Attività



Acetazolamide

- Il gruppo $-SO_2NH_2$ è essenziale per l'attività
- Il gruppo $-SO_2NH_2$ deve essere non sostituito
- La deacilazione del gruppo CH_3CONH- riduce l'attività
- La sostituzione del gruppo CH_3CONH- con gruppi più grandi aumenta gli effetti collaterali

Figura 14 - Inibitori dell'anidraasi carbonica

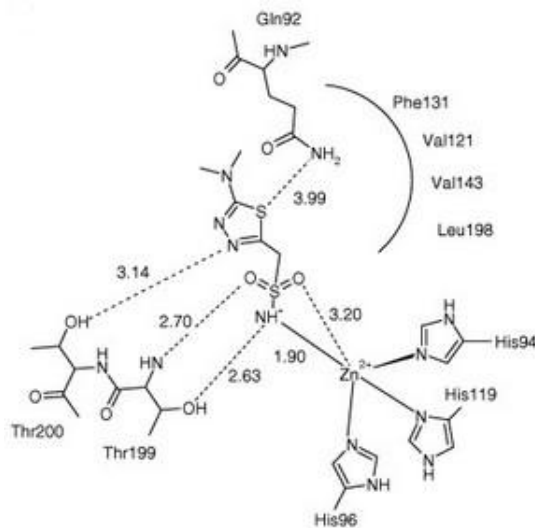


Figura 15 - Legame dell'acetazolamide

c) Diuretici tiazidici (e congeneri)

I diuretici tiazidici agiscono a livello del tubulo contorto distale, bloccando il simporto Na^+/Cl^- . Questa classe è stata sviluppata a partire dalla **Benzendisolfonammide**, una molecola che possiede due funzioni solfonammidiche, sintetizzata con l'obiettivo di superare i limiti degli inibitori dell'anidraasi carbonica. Dalla Benzendisolfonammide si sono così ottenuti prodotti di acilazione, i quali ciclizzando hanno portato alla sintesi di composti debolmente acidi chiamati tiazidi (figura 16).

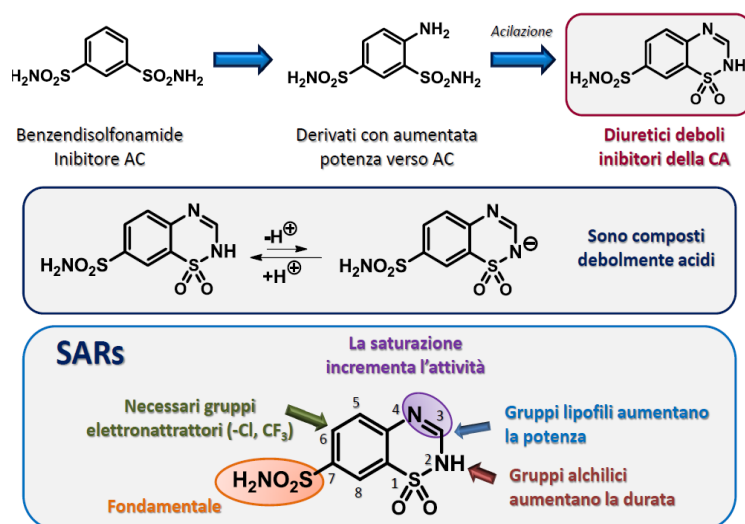


Figura 16 - Tiazidi

Con le tiazidi si ottiene un effetto diuretico tramite un meccanismo che prevede la perdita di un protone acido in posizione 2 e la formazione di una carica negativa necessaria al blocco del simporto Na^+/Cl^- , presente a livello del tubulo contorto distale. Tale simporto è costituito da una proteina che prima lega gli ioni sodio (Na^+) e cloruro (Cl^-), poi cambia conformazione e, infine, li internalizza. Il blocco di questa proteina determina un aumento nel lume del tubulo contorto distale della concentrazione di ioni e, quindi, acqua, provocando una maggiore diuresi (figura 17). A livello del tubulo distale, infatti, è riassorbito circa il 5% del cloruro di sodio (NaCl), riassorbimento che avviene secondo un gradiente di concentrazione, generato dalla pompa Na^+/K^+ ATPasi localizzata sul versante interstiziale. Con l'utilizzo di questi farmaci, a causa del blocco del simporto, il sodio sarà parzialmente riassorbito a livello del dotto collettore attraverso l'antiporto sodio-potassio (figura 4). Per tale motivo, i diuretici diazotici provocano una aumentata escrezione di potassio e aumentati livelli plasmatici di acido urico (ipokaliemia e iperuricemia). Risulta chiaro che questi farmaci sono diuretici più potenti rispetto a quelli inibitori dell'anidrasi carbonica perché, impedendo il riassorbimento degli ioni sodio e cloro, eliminano una maggiore quantità di acqua.

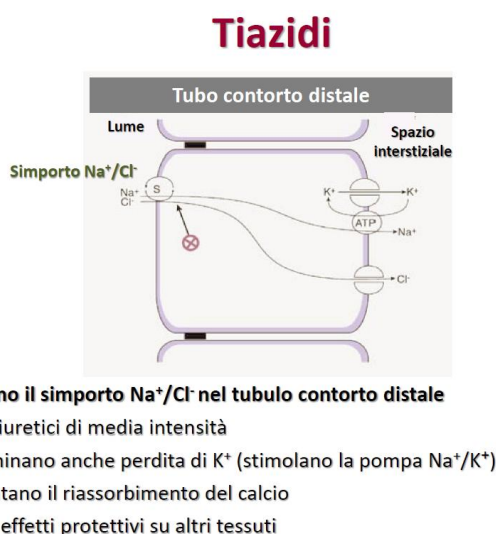


Figura 17 - Tiazidi

Le tiazidi, come si può osservare dalla SAR illustrata in figura 16, assolvono a questo blocco poiché hanno una carica negativa che si sostituisce allo ione cloruro (Cl^-) sulla proteina.

Da un punto di vista strutturale, i diuretici tiazidici hanno le seguenti caratteristiche:

1. Un gruppo solfonammidico endociclico ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) in posizione 1 necessario a bloccare il simporto.
2. Un gruppo lipofilo ed elettrone attrattore rappresentato dal cloro ($-\text{Cl}$) o dal gruppo trifluorocarburo ($-\text{CF}_3$) in posizione 6, necessario per determinare un aumento della delocalizzazione elettronica sulle posizioni 5, 7 e 1 e stabilizzare l'anione che si crea sull'atomo di azoto. La carica negativa che consente il blocco del simporto è data dall'anione che si crea sull'atomo di azoto solfonammidico, la cui acidità aumenta grazie al gruppo in posizione 6.
3. Un gruppo fenilico che aumenta il legame con le proteine plasmatiche.

A questa classe di farmaci appartengono la **Clorotiazide**, l'**Idroclorotiazide**, la **Metiplotiazide**, la **Triclorometiazide**, l'**Idroflumetazide**, la **Bendroflumetazide**, l'**Indapamide** e il **Clortalidone** (figura 18).

Farmaco	Struttura	Potenza Relativa	Durata
Clorotiazide		0.8	6-12h
Idroclorotiazide		1.4	6-12h
Triclorometiazide		1.7	24h
Metiplotiazide		1.8	>24h
Idroflumetazide		1.3	18-24
Bendroflumetazide		1.8	6-12h

Figura 18 – Tiazidi

L'Indapamide e il Clortalidone sono classificati come congeneri delle tiazidi, in quanto, pur non conservando l'intera struttura delle altre molecole, mantengono le loro proprietà farmacologiche per la presenza di un atomo di azoto capace di perdere un protone e formare una carica negativa. Infatti, la funzione solfonammidica endociclica è sostituita da uno bioisostero di tipo chinazolin-2-one (figura 19).

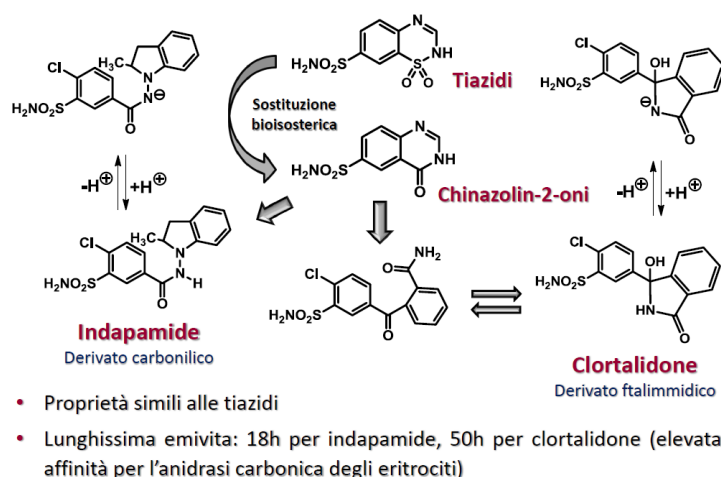


Figura 19 - Congeneri delle tiazidi

I diuretici tiazidici e i loro congeneri sono adoperati per il trattamento dell'edema polmonare e dello scompenso cardiaco cronico. Sono anche usati nella terapia dell'ipertensione in associazione agli ACE-inibitori, ai diuretici risparmiatori di potassio, ai betabloccanti e agli antagonisti dell'angiotensina. Gli effetti collaterali di questi farmaci sono l'ipokaliemia, l'iperglicemia, l'iperuricemia e le reazioni di ipersensibilità.

d) Diuretici dell'ansa

I diuretici dell'ansa sono farmaci che agiscono a livello del tratto ascendente dell'ansa di Henle, bloccando il simporto $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ (figura 20).

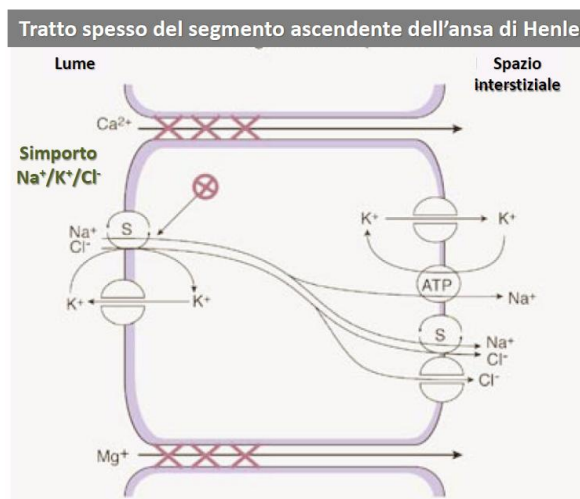


Figura 20 - Diuretici dell'ansa

In questa porzione del nefrone avviene il riassorbimento di una significativa quantità di acqua che idrata gli ioni in soluzione. Per capirne l'azione è necessario fare riferimento alla fisiologia di questo tratto tubulare. L'ansa di Henle è caratterizzata da un braccio discendente permeabile all'acqua e di un tratto ascendente poco permeabile all'acqua: tale braccio man mano che si inspessisce, diviene completamente impermeabile all'acqua e caratterizzato dal riassorbimento attivo di cloruro di sodio. La funzione dell'ansa è di generare un meccanismo moltiplicatore basato sul trasporto attivo di cloruro di sodio e sulla grande permeabilità all'acqua del braccio discendente (figura 21). Si realizza, in tal modo, una moltiplicazione del gradiente di

concentrazione che permette di ottenere una significativa ipertonicità a livello della zona midollare interna (fino a 1200 mOsm), che si riduce all'avvicinarsi della zona corticale. Tuttavia, il valore massimo di contrazione della midollare e finale dell'urina dipendono dai livelli di ADH.

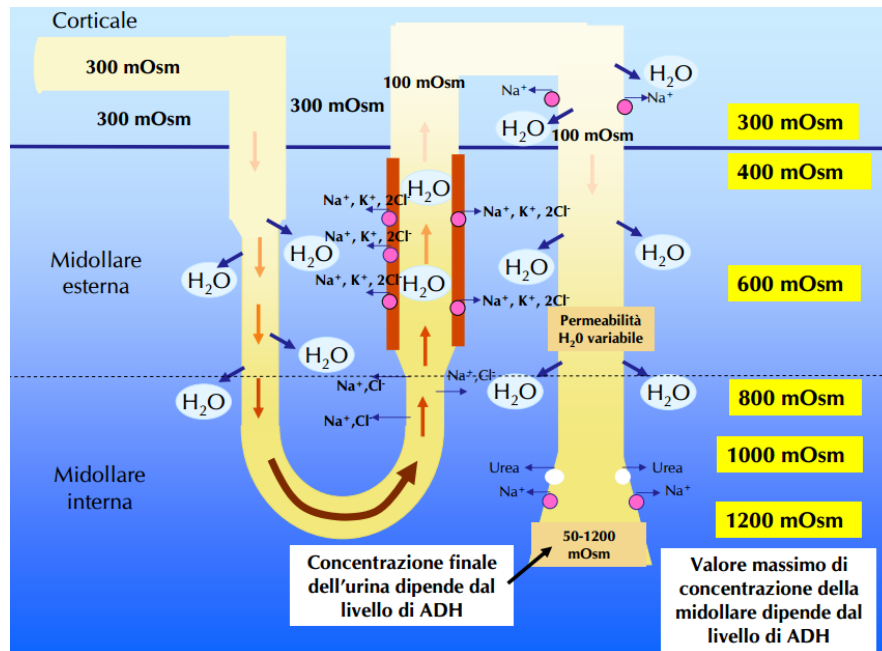


Figura 21 - Meccanismo controcorrente moltiplicatore

I diuretici dell'ansa, inibendo il simporto $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, diminuiscono il riassorbimento di sodio e cloro, e di conseguenza bloccano anche il riassorbimento di ioni calcio e magnesio per via paracellulare (figura 20). Questo blocco è realizzato dalla presenza del gruppo carbossilico ($-\text{COOH}$) che, una volta dissociato a pH fisiologico, diventa un gruppo carbossilato ($-\text{COO}^-$) molto stabile.

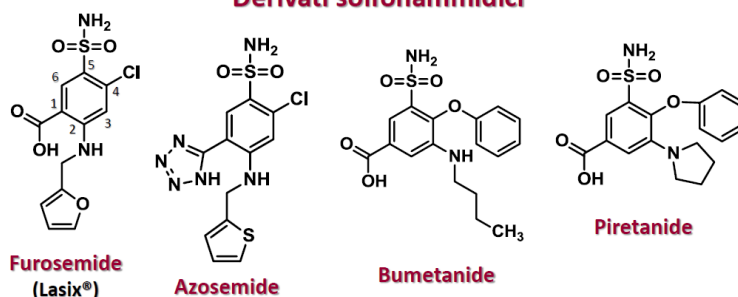
A questa classe di farmaci appartengono **derivati solfonamidici** e **derivati non solfonamidici** (figura 22).

- **Bloccano il simporto $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$** (si legano al sito del cloro) nel tratto ascendente dell'ansa di Henle
- Detti «diuretici drastici» per l'estrema efficacia: interferiscono con il processo di «moltiplicazione in controcorrente»
- Hanno una rapida comparsa dell'attività (30min) e una breve durata d'azione (3-5h)
- Bloccano il riassorbimento di Ca^{2+} e Mg^{2+} per via paracellulare
- Si classificano in:
 1. **Derivati solfonamidici**
 2. **Derivati non solfonamidici**

Figura 22 - Diuretici dell'ansa

I **Derivati solfonamidici** posseggono la funzione solfonammidica ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) responsabile del blocco dell'anidraasi carbonica e sono rappresentati dalla **Furosemide**, dall'**Azosemide**, dalla **Bumetanide** e dalla **Piretanide** (figura 23). In particolare, nella Azosemide la funzione carbossilica è sostituita da bioisostero come l'anello tetrazolico.

Derivati solfonamidici



Relazioni struttura-attività

- Attività ottimale quando sono presenti sostituenti in posizione 2 o 3 e 4
- In 2 (o 3) è conveniente un gruppo amminico (es. C_4H_9NH- , 2-furil- CH_2NH)
- Gruppi ingombranti in *orto* a $-SO_2NH_2$ aumentano l'attività rispetto al Cl

Figura 23 - Diuretici dell'ansa

I **Derivati non solfonamidici** comprendono la **Torsemide** e l'**Acido etacrinico** (figure 24 e 25). L'Acido etacrinico avendo una funzione vinilica particolarmente reattiva, lega irreversibilmente, con la formazione di un legame covalente, il simporto $Na^+/K^+/2Cl^-$. Tale meccanismo blocca il trasportatore per un tempo maggiore e il legame covalente è scisso a opera degli enzimi glutathionreduttasi, restituendo alla proteina la propria attività. I diuretici dell'ansa sono considerati “diuretici drastici” e sono, pertanto, adoperati nella cura dell'edema polmonare e dello scompenso cardiaco cronico. Sono inoltre utilizzati anche nel trattamento dell'ipertensione quando gli altri diuretici sono risultati fallimentari. Gli effetti collaterali di questi farmaci sono l'ipokaliemia, l'iperglicemia, l'ipomagnesia e l'ototossicità.

Derivati non solfonamidici



Acido Etacrinico: SARs

- Il gruppo $-COOH$ aumenta l'escrezione renale del farmaco
- Il chetone α,β -insaturo è responsabile del blocco del trasportatore
- La presenza dei due Cl in *orto* e *meta* al gruppo $C=O$ potenziano l'attività

Figura 24 - Diuretici dell'ansa

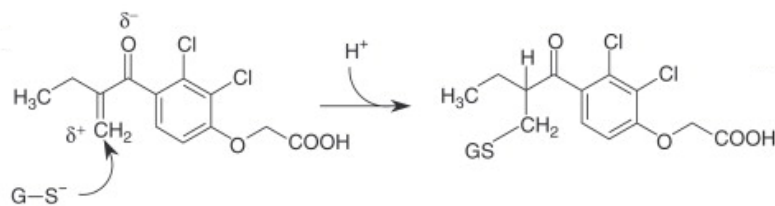


Figura 25 - Meccanismo d'azione dell'acido etacrinico

e) Diuretici risparmiatori di potassio

I diuretici risparmiatori di potassio sono farmaci che agiscono a livello del dotto collettore. A questa classe appartengono molecole con diverso meccanismo d'azione, ma accumulate dalla possibilità di avere come effetto collaterale una significativa ipercaliemia (figura 26). È possibile suddividere questi farmaci in due sottoclassi:

1. **Bloccanti dei canali del sodio ENaC**
2. **Antagonisti dell'Aldosterone**

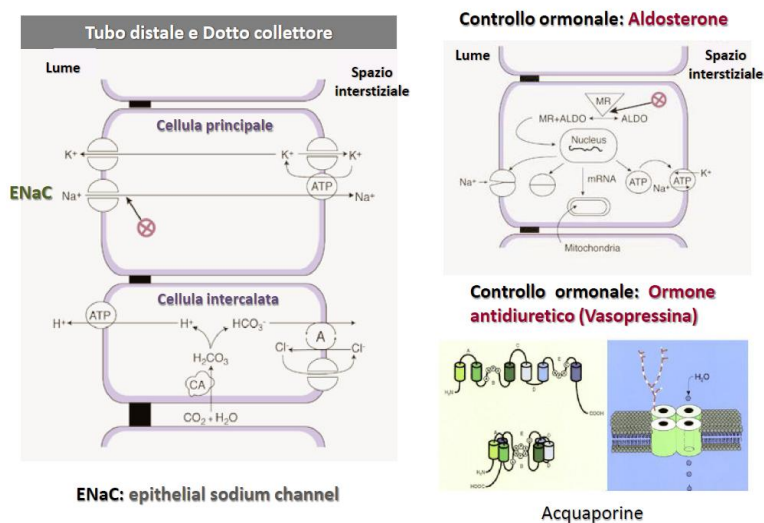


Figura 26 - Diuretici risparmiatori di potassio

Bloccanti dei canali del sodio ENaC

Nel tubulo contorto distale e nel dotto collettore, lo ione sodio (Na^+) è riassorbito dai canali dell'*Epithelial Sodium Channel* (ENaC) e dalle acquaporine espresse in seguito all'azione dell'aldosterone. I canali ENaC internalizzano uno ione sodio (Na^+) e ne eliminano uno di potassio (K^+), mentre le acquaporine riassorbono acqua e sodio. Per diuretici risparmiatori di potassio, s'intende quella tipologia di farmaci che, pur riducendo il riassorbimento di sodio, non influiscono sui livelli di potassio. Nelle cellule intercalate del dotto collettore si recupera infatti il potassio che viene scambiato con i protoni (figura 27).

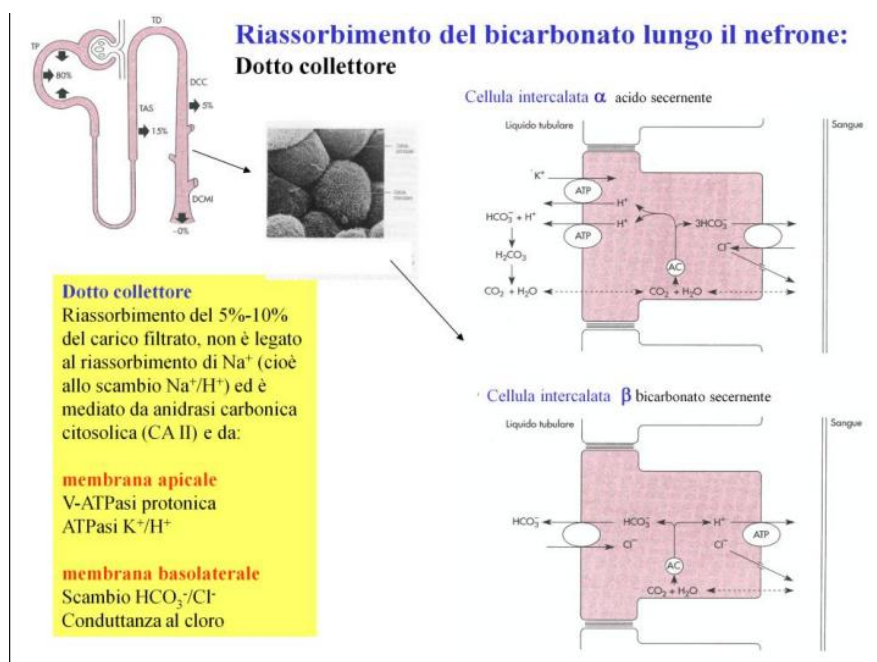
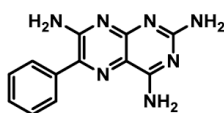


Figura 27 - Cellule intercallari del dotto collettore

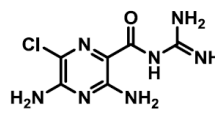
Ai bloccanti dei canali ENaC appartengono il **Triamterene** e l'**Amiloride** (figura 28). Da un punto di vista strutturale, queste molecole, avendo diversi atomi di azoto protonabili e un ingombro sterico che blocca il canale, sono simili agli anestetici locali.

Questi farmaci sono adoperati per la cura dell'ipertensione in monoterapia o in associazione con i diuretici tiazidici e hanno come effetti collaterali l'iperkaliemia.

Bloccanti degli ENaC



Triamterene



Amiloride

Meccanismo d'azione:

- Il blocco dei canali del Na^+ avviene nella porzione interna

Usi Terapeutici:

- Ipertensione
- In associazione con diuretici tiazidici

Effetti Collaterali:

- Grave ipercaliemia

Figura 28 - Diuretici risparmiatori di potassio

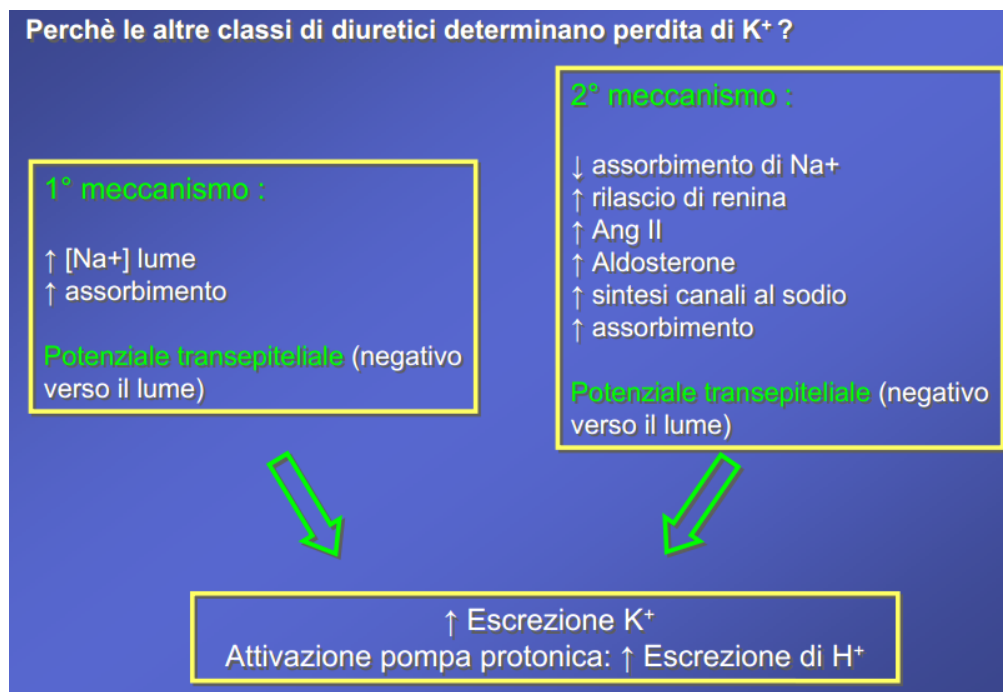


Figura 29 - Perdita di potassio nei diuretici

Antagonisti dell'Aldosterone

L'Aldosterone è un ormone mineralcorticoide che, a livello del citosol, attiva l'espressione dei canali del sodio e delle acquaporine. Da un punto di vista strutturale, l'Aldosterone ha un gruppo idrossilico ($-OH$) in posizione 11 β indispensabile per l'attivazione recettoriale. Per tale ragione, i farmaci ad azione antagonista non devono possedere questo punto di interazione.

Gli antagonisti dell'Aldosterone sono rappresentati dallo **Spironolattone**, dal **Canreonato di potassio** e dall'**Eplerenone** (figure 30 e 31). Lo Spironolattone e il Canreonato di potassio sono dei profarmaci dai quali si ottiene per metabolizzazione, il farmaco attivo, il **Canrenone**. Questi farmaci sono adoperati nella cura dell'ipertensione refrattaria, sebbene producano effetti antiandrogenici. L'Eplerenone, invece, è adoperato nella cura della disfunzione ventricolare sinistra a seguito di infarto acuto del miocardio e sono accompagnati da ridotti effetti collaterali.

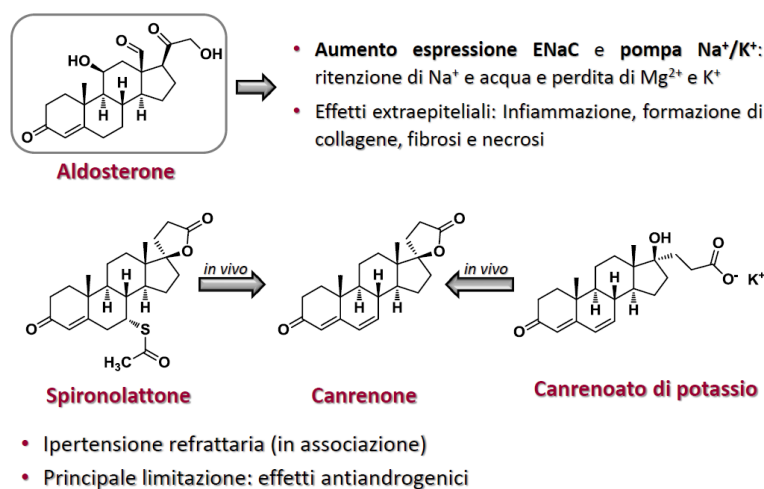
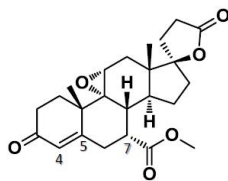


Figura 30 - Antagonisti dell'Aldosterone

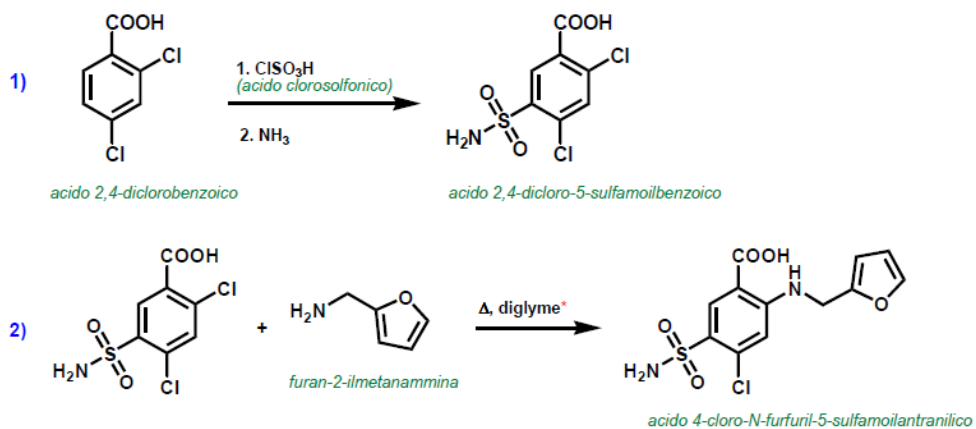


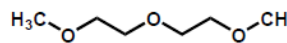
Eplerenone

- Altamente selettivo per il recettore dei mineralcorticoidi
- La presenza del gruppo $7\alpha\text{-COOCH}_3$ rallenta la metabolizzazione (riduzione del doppio legame in 4,5 sull'anello A); emivita 6-8h
- **Usi Terapeutici:** disfunzione ventricolare sinistra a seguito di infarto miocardico acuto
- Ridotti effetti collaterali

Figura 31 - Antagonisti dell'Aldosterone

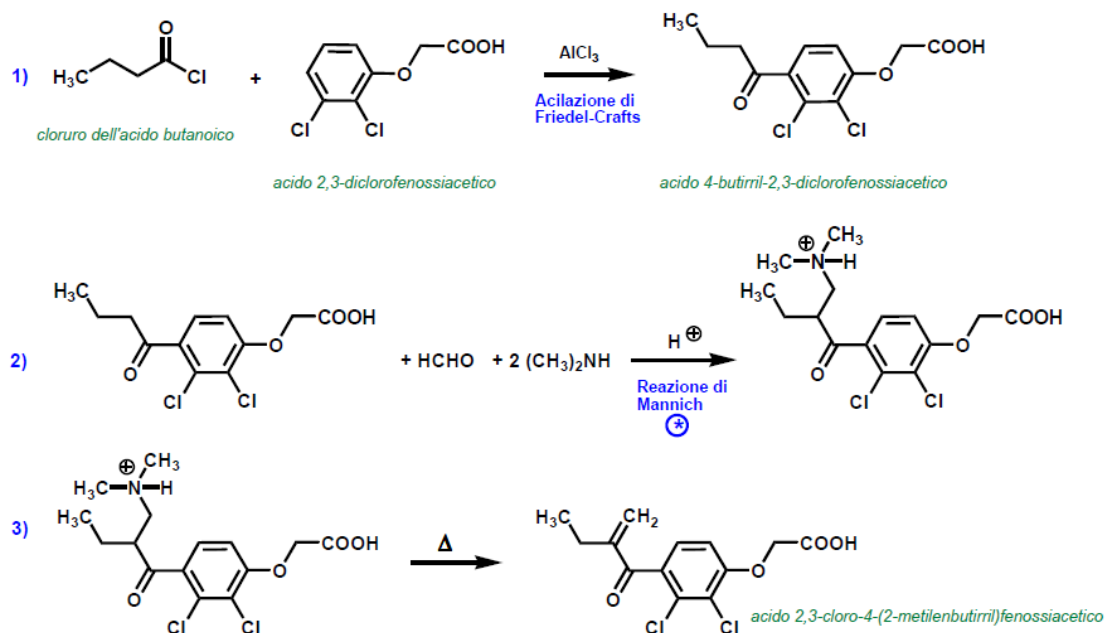
FUROSEMIDE



* Diglyme = 1-metossi-2-(2-metossietossi)etano = 
 si tratta di un etere altobollente (162 °C) utilizzato come solvente di reazione

ANNOTAZIONI

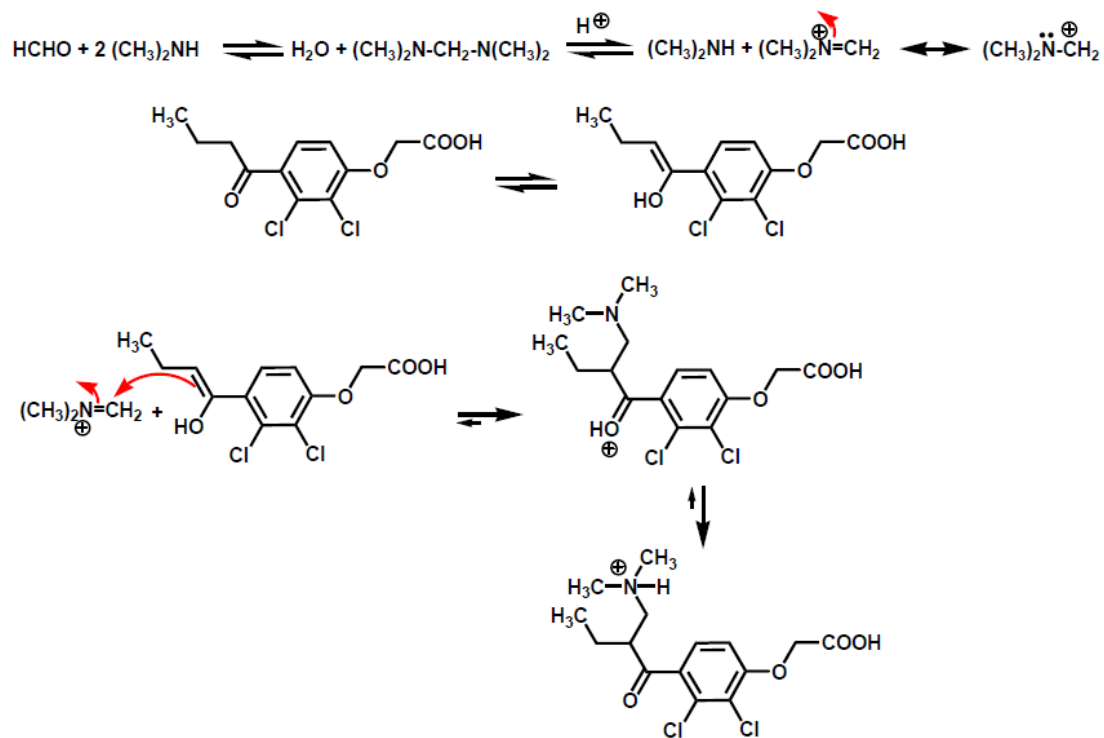
ACIDO ETACRINICO



ANNOTAZIONI

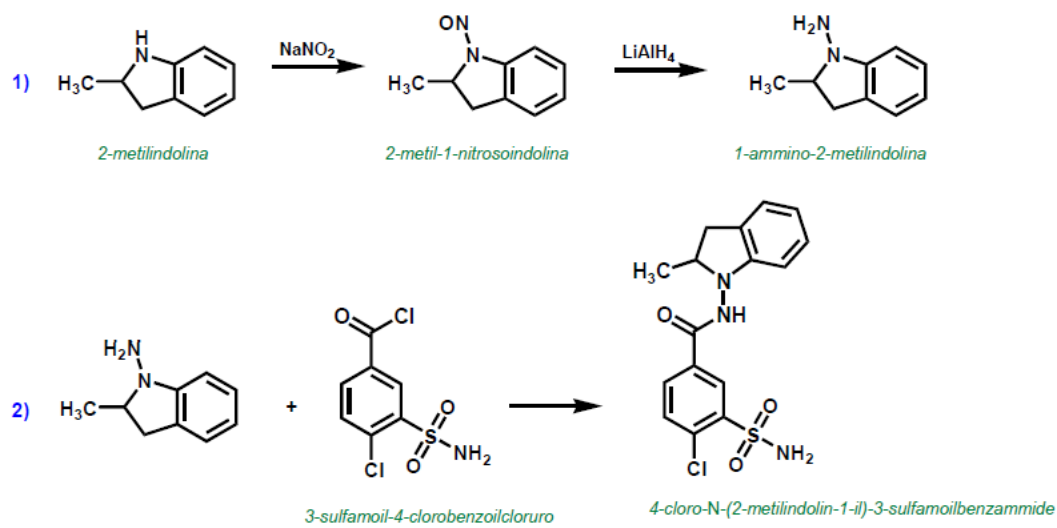
ACIDO ETACRINICO

(*) Meccanismo della reazione di Mannich per l'acido etacrinico



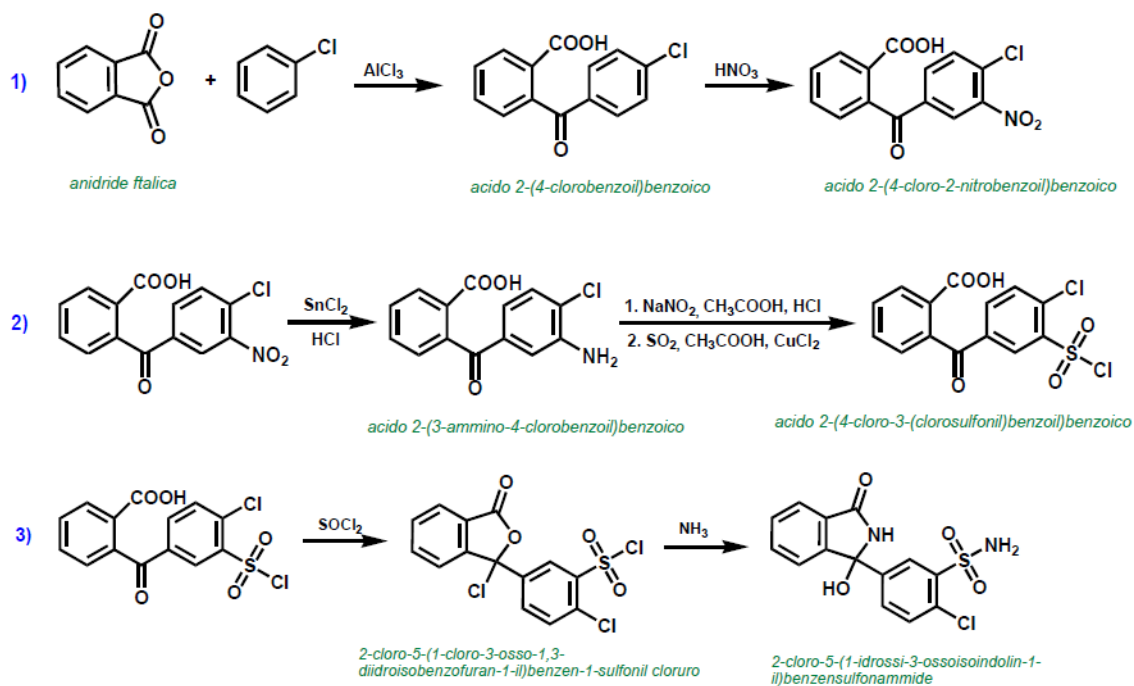
ANNOTAZIONI

INDAPAMIDE



ANNOTAZIONI

CLORTALIDONE



ANNOTAZIONI

Capitolo Diciannovesimo

Neurolettici

PUNTI CHIAVE

- ✓ I farmaci neurolettici sono impiegati per il trattamento dei cosiddetti disordini mentali, i quali si suddividono in due tipologie distinte, le psicosi e le nevrosi, caratterizzate da manifestazioni cliniche tra loro molto differenti. Le nevrosi sono disturbi di lieve entità e quasi sempre controllabili, al contrario delle psicosi che possono indurre anche aree di necrosi cerebrale.
- ✓ L'eziologia della schizofrenia risiede nelle anomalie biochimiche del metabolismo della dopamina ed è espressione della coesistenza di fattori genetici, ambientali e di altro tipo.
- ✓ L'approccio terapeutico al trattamento della schizofrenia è volto a diminuire il tono dopaminergico lungo la via fronto-cortico-mesencefalica, senza alterare altri processi fisiologici che coinvolgono la dopamina, come, per esempio, il controllo del movimento o della produzione di prolattina.
- ✓ I primi farmaci a essere utilizzati come antipsicotici sono stati quelli caratterizzati da una potente attività sedativa, già in commercio per altre patologie. In particolare, la Prometazina, un antistaminico, ha costituito il punto di partenza per lo sviluppo di farmaci neurolettici.
- ✓ I farmaci neurolettici comprendono due classi distinte: i neurolettici tipici e i neurolettici atipici.
- ✓ I neurolettici tipici sono costituiti da quattro sottoclassi che differiscono per la loro natura chimica: a) derivati fenotiazinici; b) derivati tioxantenici; c) derivati butirrofenonici; d) derivati difenilbutilpiperidinici.
- ✓ I neurolettici atipici sono costituiti da due sottoclassi che differiscono per la loro natura chimica e selettività recettoriale: a) benzamidi; b) 11-piperazinildibenzazepine.

19.1 INTRODUZIONE

I farmaci neurolettici sono impiegati per il trattamento dei cosiddetti disordini mentali, i quali si suddividono in due tipologie distinte, le **psicosi** e le **nevrosi**, caratterizzate da manifestazioni cliniche tra loro molto differenti (figura 1).



Figura 1 - Disordini mentali

Le nevrosi sono disturbi di lieve entità e quasi sempre controllabili, al contrario delle psicosi che possono indurre anche aree di necrosi cerebrale.

In questo capitolo ci si soffermerà essenzialmente sui farmaci curativi delle psicosi e, in particolare, della schizofrenia. La **schizofrenia** si manifesta in individui tra i quindici e i quarantacinque anni di età, e colpisce l'1% della popolazione mondiale con un ampio spettro di sintomatologie cognitive ed emotive, conosciute anche come sintomi positivi e negativi, che non progrediscono in parallelo. Questa patologia provoca un deterioramento delle funzioni intellettive, razionali, vocazionali e lavorative ed è contraddistinta da una serie di sintomi che vanno dall'alterazione della percezione, della forma, del contenuto e del pensiero fino alla disorganizzazione del comportamento e alla perdita del tono emotivo e affettivo (figure 2 e 3).

Schizofrenia

dal greco: dissociazione della mente

Patologia a carattere evolutivo che comprende un ampio spettro di manifestazioni, cognitive ed emotive, che vanno dai disturbi della percezione, della forma e del contenuto del pensiero alla disorganizzazione del comportamento, alla perdita del tono emotivo ed affettivo, deterioramento delle funzioni intellettive, razionali, vocazionali e lavorative.

- Si manifesta tra i 15-45 anni
- Colpisce 1 % popolazione mondiale
- Non ci sono correlazioni con il sesso, la razza, il grado culturale od economico

John Forbes Nash, Premio Nobel per l'economia (1994)



Figura 2 - Schizofrenia

Sintomi positivi:

- Deliri, Allucinazioni
- Distorsioni o esagerazioni linguistiche e comunicative
- Eloquio disorganizzato
- Comportamento disorganizzato
- Disordine del pensiero, Idee fisse
- Incoerenza emotiva
- Agitazione, Catatonia

Sintomi negativi:

- Mancanza di emotività, passività
- Scarsità di rapporti sociali, apatia sociale
- Difficoltà di astrazione
- Mancanza di spontaneità, pensiero stereotipato
- Appiattimento affettivo, distacco emotivo o assenza di emozioni
- Mancanza di volontà, anedonia
- Attenzione compromessa



Figura 3 - Schizofrenia: sintomi

Fino agli anni Settanta non si disponeva di terapie adatte alla cura di questa malattia e si usavano una serie di rimedi, spesso controproducenti, riassunti nelle figure 4, 5 e 6.

- **Docce di acqua gelata:** molto usate nel secolo scorso.
Provocano dolore acuto, sino allo svenimento, angoscia, terrore
- **Chiudere il soggetto in un armadio di legno da cui fuoriesce solo la testa**
- **Bagni gelati a sorpresa:** la persona viene fatta precipitare in una botola piena di acqua.
In alcune cliniche i malati venivano semplicemente gettati in un fiume con mani e piedi legati. In altri posti il malato, legato ad una sedia e bendato, veniva buttato all'indietro in un pozzo profondo due metri
- **Ferri roventi** applicati sulla nuca, e in molte altre varianti. Molti psichiatri lodavano le doti di questo mezzo terapeutico. La vista del ferro rovente e del suo avvicinarsi provocava un tale terrore che anche i soggetti più agitati diventavano tranquilli e ragionevoli
- **Appendere il "malato" per le braccia con una corda al soffitto**
- **Grate di contenzione:** grate su cui viene fatto sdraiare il soggetto, lì immobilizzato per giorni. Viene così colto da dolori e crampi fortissimi
- **Ostruire varie arterie cerebrali** così che non arrivi più abbastanza sangue al cervello e parte di questo si atrofizzi; ne deriva una condizione di demenza irreversibile
- **Shock insulinico**, inventato da Sakel nel 1932, consiste nell'iniettare una dose di insulina, tale da mandare in coma il soggetto

Figura 4 - Breve storia dei trattamenti psichiatrici

- È un indumento di costrizione usato in passato in ambito psichiatrico per costringere un paziente all'immobilità, se questi mostrava segni di sovraeccitazione incontrollabile.
- Fu inventata nel 1770 in Francia da un tappezziere chiamato Guilleret, che la realizzò per l'ospedale di Bicêtre.
- Era usata durante il trattamento di disturbi mentali quali schizofrenia, depressione e disturbi d'ansia per prevenire danni a cose e oggetti, ma anche per salvaguardare lo stesso malato e le persone attorno a lui senza fare ricorso alle corde e catene allora in uso.
- La tipica camicia di forza è un indumento che stringe all'altezza del petto e delle ascelle, con le maniche bloccate in entrambe le estremità degli arti in modo da immobilizzare le braccia in una posizione incrociata. Una cinghia all'altezza del cavallo impedisce al malato di strapparsela via tirandola.



Figura 5 - Camicia di forza



Terapia Elettroconvulsivante



- La **terapia elettroconvulsivante (TEC)**, nota anche come **elettroshock**, è basata sull'induzione di convulsioni nel paziente successivamente al passaggio di una corrente elettrica attraverso il cervello.
- La terapia fu sviluppata e introdotta negli anni trenta dai neurologi italiani Ugo Cerletti e Lucio Bini.



Figura 6 - Terapia elettroconvulsivante

19.2 EZIOLOGIA DELLA SCHIZOFRENIA

L'eziologia della schizofrenia risiede nelle anomalie biochimiche del metabolismo della dopamina ed è espressione della coesistenza di fattori genetici, ambientali e di altro tipo (figura 7).

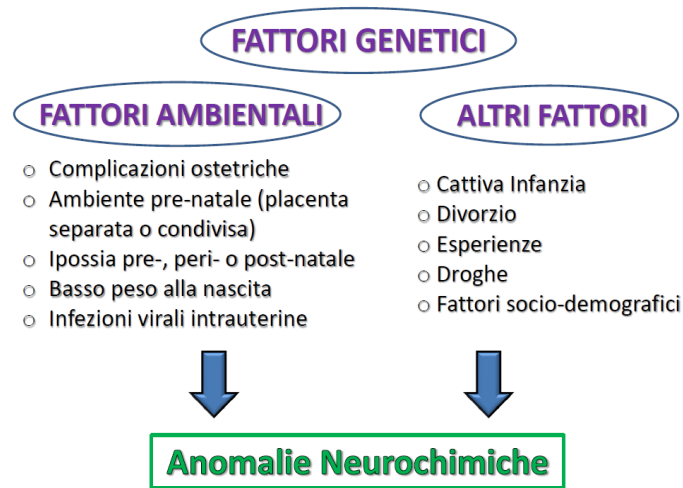


Figura 7 - Schizofrenia: eziologia

A questo proposito, è stata formulata nel 1965 l'*ipotesi dopaminergica*, secondo la quale la schizofrenia è dovuta a un aumento del tono dopaminergico lungo la via fronto-cortico-mesoencefalica, supportata da alcune evidenze riportate in figura 8.

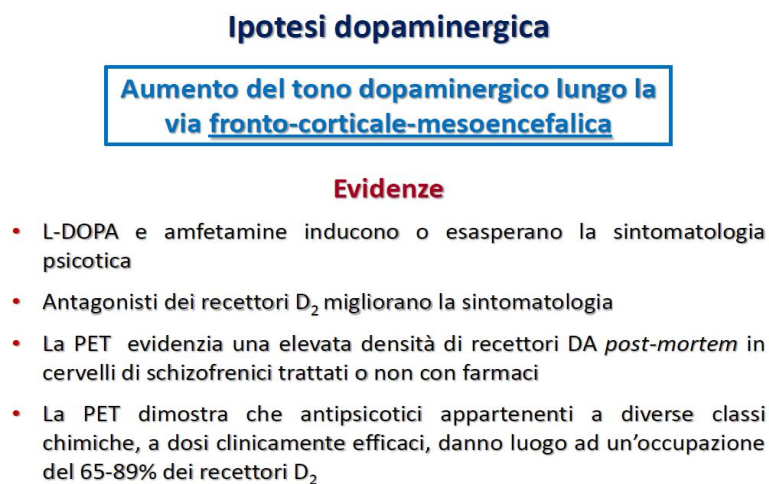


Figura 8 - Schizofrenia: eziologia

La dopamina è un neurotrasmettitore particolarmente importante nella neurofarmacologia in considerazione dell'acclamato ruolo che essa svolge in numerose patologie come per esempio il Parkinson, il deficit dell'attenzione, eccetera. Nella schizofrenia si è osservato che la somministrazione di un precursore della dopamina (L-DOPA) o di amfetamine (inibitori della ricaptazione delle ammine biogene) esaltano i sintomi della patologia; al contrario, utilizzando gli antagonisti dei recettori dopaminergici, si riscontra un significativo miglioramento.

Le vie dopaminergiche hanno diverse localizzazioni nell'ambito del Sistema Nervoso Centrale (SNC) (figura 9):

1. nel sistema fronto-cortico-mesencefalico, le vie dopaminergiche, provenienti dall'area del VTA, controllano i processi cognitivi e le emozioni;
2. nel sistema meso-limbico, le vie dopaminergiche, provenienti sempre dall'area del VTA, sono responsabili del controllo del circuito della gratificazione e si proiettano verso strutture associate, quali l'amigdala e nucleus accumbens. Quest'area è espressione dei cosiddetti sintomi positivi della schizofrenia;
3. nel sistema nigro-striatale, le vie dopaminergiche, provenienti dalla substantia nigra e dirette allo striato (gangli alla base), controllano il movimento. Questo sistema è parte fondamentale del cosiddetto extrapiramidale;
4. nell'ipotalamo-ipofisi, le vie dopaminergiche, provenienti dai corpi cellulari del nucleo arcuato, controllano la produzione di prolattina delle cellule lattotrofe (ipofisi anteriore).

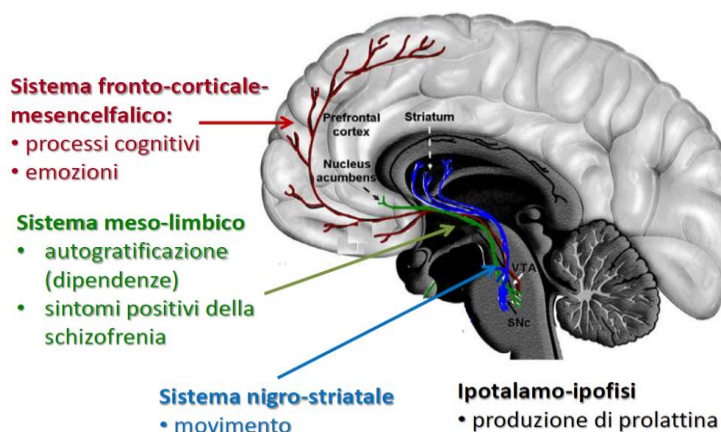


Figura 9 - SNC: vie dopaminergiche

I recettori appartenenti al sistema dopaminergico sono metabotropici e si suddividono in cinque sottotipi diversi, D₁, D₂, D₃, D₄ e D₅ (figura 10). I recettori D₁ e D₅ sottendono una proteina G_s, mentre i recettori D₂, D₃ e D₄ una proteina G_i, in particolare il sottotipo D₂ è sia un autocettore che un recettore post-sinaptico.

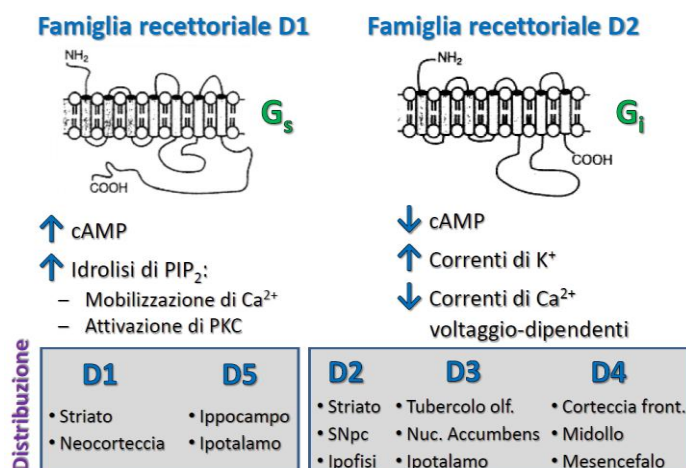


Figura 10 - Recettori dopaminergici

Lungo la via fronto-cortico-mesencefalica sono espressi i recettori D_2 e D_4 che, quando sono attivati dalla dopamina prodotta in modo eccessivo, possono rappresentare un fattore concomitante per l'insorgenza della schizofrenia (figura 11). L'iperproduzione di dopamina si suppone sia dovuta a una sovratrascrizione, causata da fattori genetici, degli enzimi deputati alla sintesi della stessa (quali la fenilalanina idrossilasi, la tirosina idrossilasi e la dopadecarbossilasi).

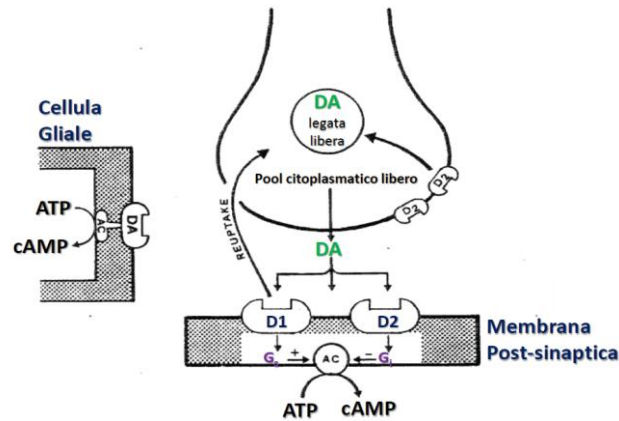


Figura 11 - Trasmissione dopaminergica: sinapsi

È necessario sottolineare che nella schizofrenia sono presenti una serie complessa di sintomi (fino a 5 gruppi di sintomi psicotici). Tali sintomi sono classificati prevalentemente come positivi (deliri, allucinazioni, linguaggio disorganizzato, comportamento agitato, eccetera), se espressione di una iperstimolazione dei recettori dell'area mesolimbica; come negativi (isolamento, anedonia, ridotta sensibilità emotiva, eccetera), se espressione di un ipotono mesocorticale (figure 3 e 12).

Complessità dei sintomi nella schizofrenia

Si possono identificare 5 gruppi di sintomi psicotici:

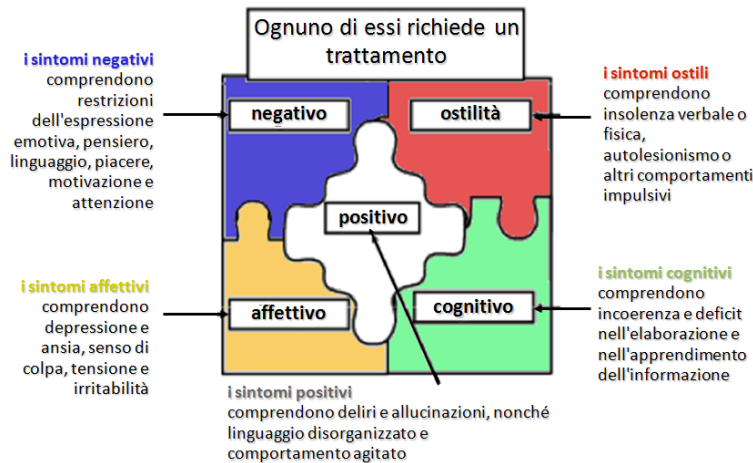


Figura 12 - Sintomi della schizofrenia

19.3 APPROCCIO TERAPEUTICO ALLA SCHIZOFRENIA

I primi farmaci a essere utilizzati come antipsicotici sono stati quelli con una potente attività sedativa, già in commercio per altre patologie. Nello specifico, la Prometazina, un antistaminico, ha costituito il punto di partenza per lo sviluppo di farmaci neurolettici. I neurolettici possono essere classificati in base alle due generazioni di farmaci che, storicamente, ne hanno segnato lo sviluppo (figura 13):

1. **neurolettici tipici**, vale a dire farmaci antagonisti sui recettori D_2 , scarsamente selettivi e dotati di una vasta gamma di effetti collaterali;

2. **neurolettici atipici**, vale a dire farmaci selettivi per i recettori D_4 , privi di azione parkinsonigena ed efficaci nel controllo dei sintomi negativi della malattia.

Neurolettici Tipici

- Derivati Fenotiazinici
- Derivati Tioxantenici
- Derivati Butirrofenonici
- Derivati Difenilbutilpiperidinici

Neurolettici Atipici

- Derivati Benzamidici
- Derivati 11-Piperazinildibenzazepinici

**Antagonismo
Dopaminergico**

Il termine **neurolettico atipico** è riservato ai farmaci antipsicotici che non danno effetti collaterali di tipo extrapiramidale → nessuna azione parkinsonigena

Figura 13 - Farmaci neurolettici

La prima generazione di farmaci neurolettici, conosciuti anche come neurolettici tipici (in linea con l'ipotesi dopaminergica) sono espressione di un approccio terapeutico al trattamento della schizofrenia volto a diminuire il tono dopaminergico lungo la via fronto-cortico-mesencefalica – considerata la principale responsabile dei sintomi positivi della malattia – senza alterare processi fisiologici quali, per esempio, il controllo del movimento o della produzione di prolattina. Tuttavia, per tale scopo sarebbe stato necessario utilizzare molecole in grado di attraversare la Barriera Emato Encefalica (BEE), con una buona farmacodinamica e, quindi, una selettività significativa. Questo obiettivo non è stato raggiunto, non tanto a causa della scarsa selettività, quanto, piuttosto, per l'estesa localizzazione della popolazione recettoriale D_2 , la quale è caratteristica del tratto sia mesolimbico (frontocorticalico), sia nigrostriatale, sia ipofisario. Per questa ragione, abbassando il firing dopaminergico, non solo si riducono gli effetti della sintomatologia positiva, ma anche quelli derivanti dal sistema nigrostriatale e dal fascio tuberoinfundibolare (figura 14).

D2: sistema mesolimbico, sistema nigrostriatale, ipofisi

D1: sistema nigrostriatale

D3: sistema limbico

D4: sistema mesolimbico, sistema mesocorticale

D5: ippocampo e ipotalamo

Figura 14 - Recettori dopaminergici e aree di interesse

Con la prima generazione di farmaci neurolettici sono state sviluppate molecole capaci di realizzare un antagonismo al recettore D_2 , il quale, siccome è espresso sia a livello presinaptico che postsinaptico, permette di ottenere contemporaneamente a livello presinaptico la liberazione di una maggiore quantità di neurotrasmettitore, mentre a livello postsinaptico la diminuzione di cAMP. Si determina, così, un'elevata quota di dopamina nel vallo sinaptico, che è metabolizzata da parte degli enzimi monoamminoossidasi (MAO) e catecol-O-metiltransferasi (COMT) e una

riduzione del firing dopaminergico nella post-sinapsi. Gli effetti collaterali che ne derivano sono il Parkinson indotto (iatrogeno) e iperprolattinemia. I farmaci appartenenti a questa generazione mostrano inoltre anche altri effetti collaterali e possono, pertanto, essere collocati all'interno di un profilo multirecettoriale complesso (effetti antimuscarinici M_1 , anti-istaminergici H_1 , antiadrenergici α_1), pur restando incapaci di realizzare un intervento sulla sintomatologia negativa data da un ipotono mesocortico (figure 15 e 16).

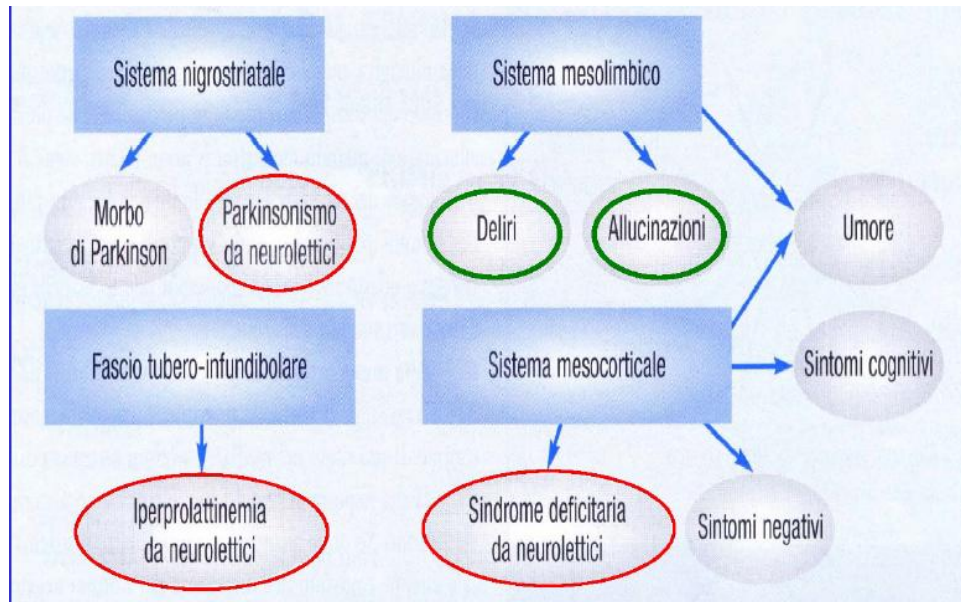


Figura 15 - Effetti anti-dopaminergici dei farmaci antipsicotici

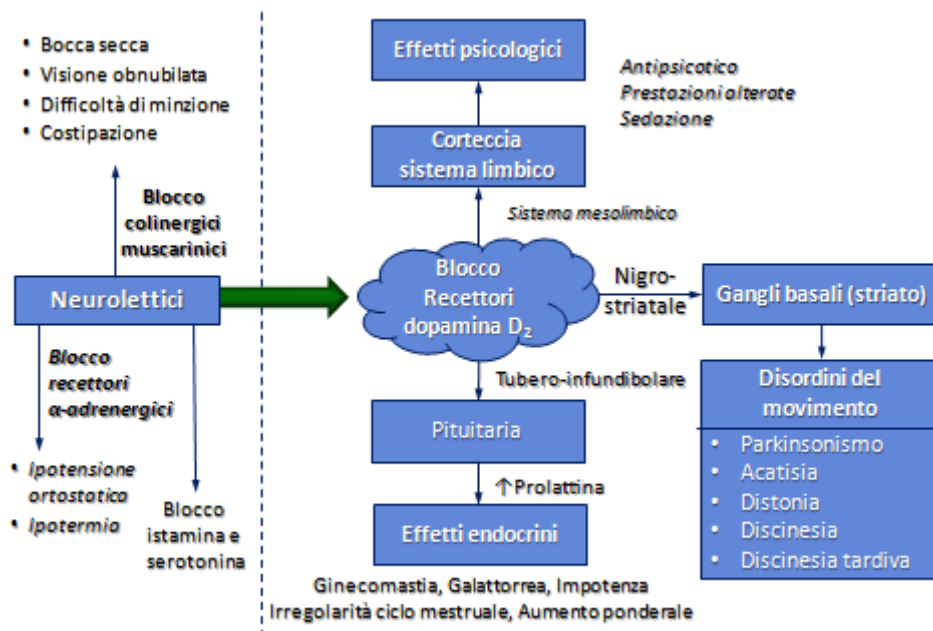


Figura 16 - Neurolettici tipici: effetti collaterali

Nella seconda generazione di farmaci neurolettici, conosciuti anche come neurolettici atipici (che, sulla base di studi più approfonditi sulla malattia, consentirono l'elaborazione anche di una ipotesi serotoninergica), è stato realizzato un antagonismo al recettore D_4 , il quale, essendo presente solo a livello postsinaptico, non sortisce effetti sul metabolismo della dopamina, bensì solo sui processi citosolici cAMP-dipendenti delle cellule che esprimono tale recettore. La scelta di questo target permette di incentrare la strategia su una popolazione recettoriale estesa in larga

parte lungo la via mesolimbica e mesocortica e, al contempo, di realizzare una vantaggiosa attività antiserotoninergica 5-HT₂ che ha dimostrato di essere fondamentale per contrastare la sintomatologia negativa. Questi farmaci sono molto utilizzati in terapia, sebbene non siano esenti da effetti collaterali.

Infine, è importante ricordare che la progettazione di un antagonista dopaminergico ha come punto di partenza il farmacoforo della dopamina. La dopamina riconosce il proprio recettore tramite la funzione amminica (-NH₂) che, a pH fisiologico, è protonata e interagisce con un residuo amminoacidico di aspartato. L'attivazione del recettore dipende, invece, dai legami a idrogeno che formano i due ossidril catecolici (-OH) con i due residui amminoacidici di serina posizionati sull'elica transmembranaria 5 (figura 17).

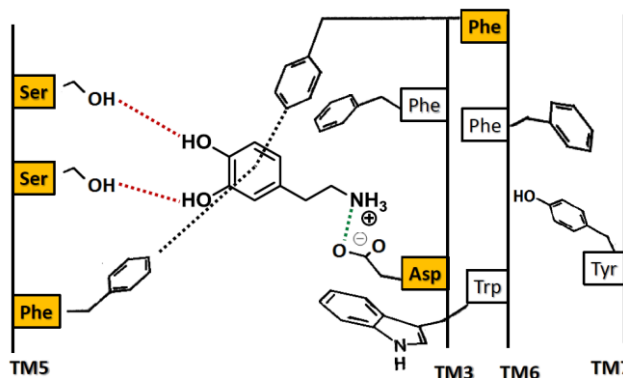


Figura 17 - Dopamina/recettore D₂

19.4 NEUROLETICI TIPICI

I neuroletici tipici sono costituiti da quattro sottoclassi che differiscono per la loro natura chimica:

- Derivati fenotiazinici**
- Derivati tioxantenici**
- Derivati butirrofenonici**
- Derivati difenilbutilpiperidinici**

a) Derivati fenotiazinici

I derivati fenotiazinici sono stati sviluppati a partire dalla Prometazina, un antistaminico anti-H₁ con elevato potere sedativo. Sulla struttura chimica della Prometazina sono state effettuate delle modifiche, fino ad arrivare alla **Clorpromazina** (figura 18), dalla quale si possono dedurre precise relazioni struttura-attività (SAR), riassunte nella figura 19.

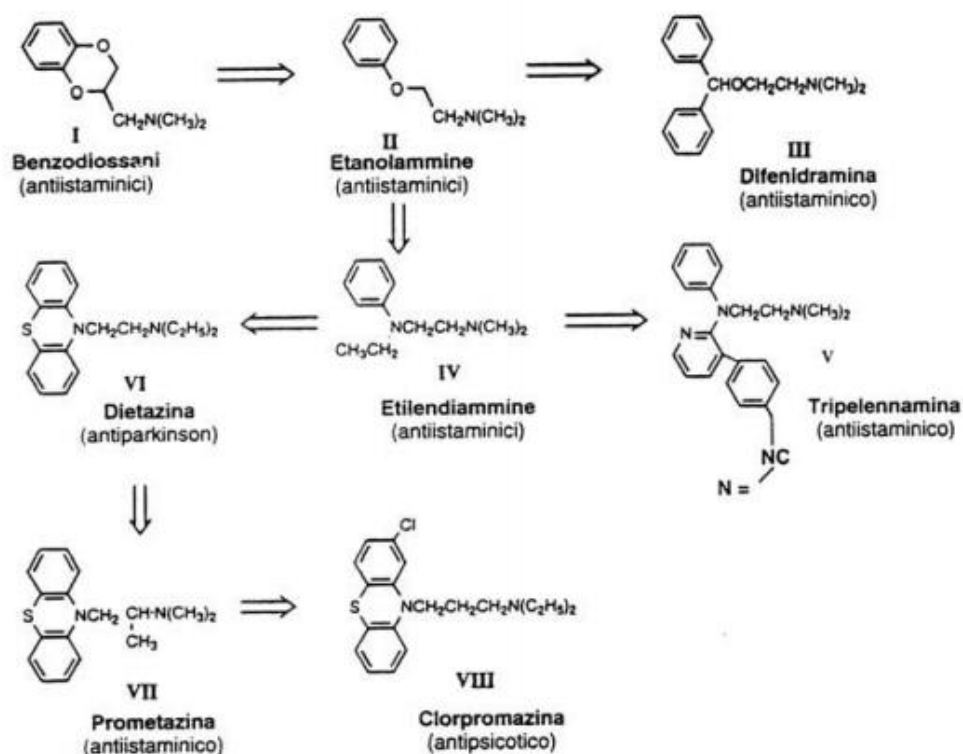
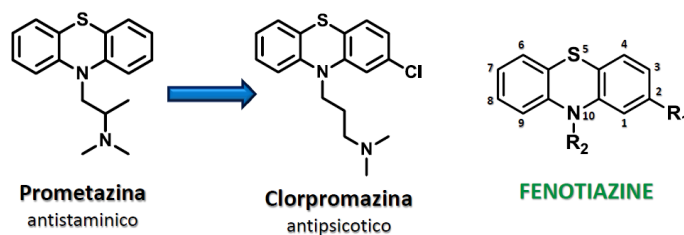


Figura 18 - Sviluppo delle fenotiazine antipsicotiche

**SAR**

1. La distanza ottimale fra i due atomi di N è pari a tre atomi di C.
2. La sostituzione in 2 con gruppi elettron-attrattori aumenta l'attività.
3. L'atomo di azoto in 10 può essere sostituito da un doppio legame (tioxanteni), con gli isomeri *cis* più attivi dei *trans*.
4. Il gruppo amminico della catena laterale è sempre terziario.

Figura 19 - Fenotiazine

La Prometazina, essendo un antistaminico di prima generazione, produce, come effetto collaterale sul SNC, sonnolenza, sedazione e riduzione delle capacità cognitive: per questa ragione, gli antipsicotici derivati da questa molecola sono anche definiti “tranquillanti maggiori”, in contrapposizione ai “tranquillanti minori” come i sedativo-ipnotici. Dalla sovrapposizione di Dopamina e Clorpromazina si nota che, sebbene la catena laterale passi da un’etilendiammina a una propilendiammina, migliorando la capacità di orientazione della catena stessa, gli atomi di azoto coincidono, mentre l’atomo di zolfo della Clorpromazina mima il gruppo ossidrilico (-OH) in posizione 5 della dopamina (figura 20). La sostituzione determinante per l’affinità al recettore dopaminergico rispetto a quello istaminergico è nella posizione 2, dove è presente un atomo di cloro. Il cloro risulta disattivante orto-para orientante poiché elettronattrattore per effetto induttivo, ed elettrondonatore per effetto di risonanza. Ciò comporta una delocalizzazione degli elettroni, che aumenta la densità di carica all’atomo di zolfo del sistema tricyclico. Questo atomo di zolfo risulta così più basico e rafforza il legame a idrogeno con la controparte

recettoriale, mimando il gruppo ossidrilico (-OH) della dopamina in posizione 5, di cui ne è anche isostero.

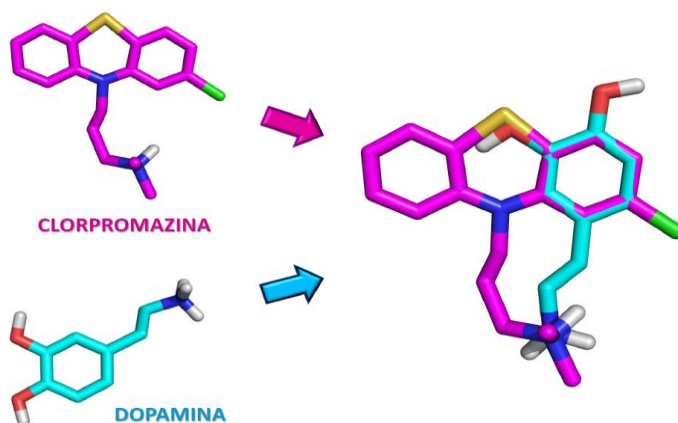


Figura 20 - Clorpromazina vs Dopamina

Inoltre, rispetto alla dopamina è presente una regione di extravolume rappresentata da un'ulteriore porzione del sistema triciclico, la quale riesce ad accomodarsi nel recettore grazie agli angoli di legame non tetraedrici dello zolfo e dell'azoto. Ciò conferisce al sistema triciclico una configurazione ad “ali di farfalla” (figura 21).



Figura 21 - Struttura tridimensionale della Clorpromazina

Le Fenotiazine sono suddivise in *alifatiche*, *piperidiniche* e *piperaziniche* (figure 22 e 23).

Le *Fenotiazine alifatiche* comprendono la **Clorpromazina** e la **Triflupromazina** che differiscono solo per il sostituito in posizione 2, che nella Clorpromazina è un atomo di cloro, mentre nella Triflupromazina è un gruppo (-CF₃).

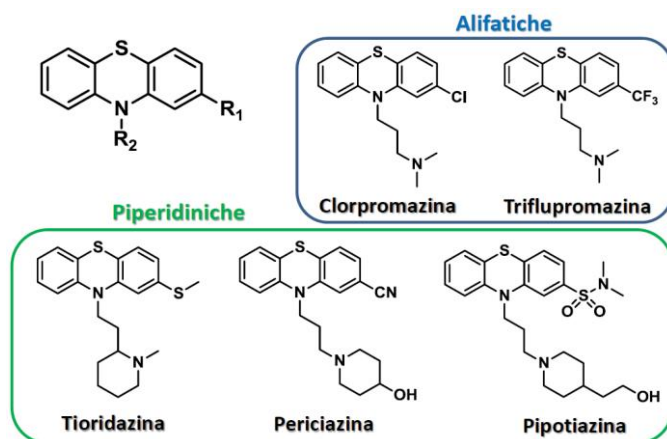


Figura 22 - Fenotiazine

Le *Fenotiazine piperidiniche* comprendono la **Tioridazina**, la **Pipotiazina** e la **Periciazina** e mostrano la presenza di un anello piperidinico, il quale, nella sua conformazione a sedia, si accomoda senza problemi. Questa caratteristica ha, inoltre, permesso l'inserimento di un gruppo ossidrilico (-OH) sulla catena alifatica, consentendone lo sviluppo di profarmaci mediante esterificazione con un acido grasso (figura 23). Infatti, il gruppo ossidrilico non esterificato conferisce alla molecola una lipofilia non ottimale per l'attraversamento della BEE.

Le *Fenotiazine piperaziniche* invece comprendono la **Procloperazina**, la **Trifluperazina**, la **Perfenazina** e la **Flufenazina** (figura 23). La Flufenazina e Perfenazina, come la Pipotiazina, possono essere convertite in profarmaci (figura 24).

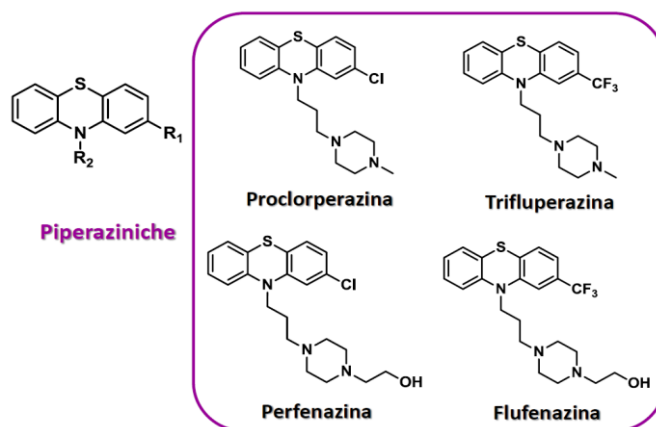


Figura 23 - Fenotiazine

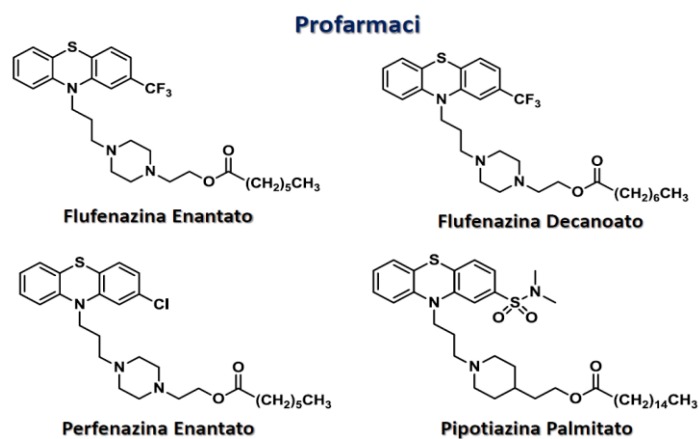


Figura 24 - Fenotiazine a lunga durata d'azione

La creazione di profarmaci, tramite l'esterificazione dei gruppi ossidrilici con acidi grassi a lunghezza variabile, consente una buona ripartizione del farmaco attivo nelle guaine mieliniche delle membrane neuronali. Questo espediente permette la somministrazione del farmaco ogni 10-15 giorni o, a seconda dei casi, anche una volta al mese, agevolando la *compliance* del paziente. Un paziente affetto da schizofrenia, infatti, non ha consapevolezza della propria patologia e non comprende la necessità di dover assumere farmaci.

Le molecole di questa classe realizzano un antagonismo di tipo D₁ e D₂, ragion per quale presentano effetti collaterali come il Parkinson iatrogeno.

b) Derivati tioxantenici

I derivati tioxantenici sono stati sviluppati a partire da alcune modifiche alla struttura chimica delle fenotiazine. In questi derivati, al posto dell'atomo di azoto in posizione 10, che funge solo da congiunzione e non svolge nessun ruolo particolare, è presente un carbonio ibridato sp² che determina un'isomeria geometrica. I derivati tioxantenici hanno le stesse SAR delle fenotiazine, con la sola eccezione dell'isomero *cis* (Z) diverse volte più attivo del *trans* (E) (figure 25 e 26).



- Differiscono dalle fenotiazine per:
 - Atomo di **carbonio in 10** al posto di un atomo di azoto
 - Presenza di un **doppio legame** tra l'atomo di C in 10 e il primo atomo di C in catena laterale
- L'isomero Z è attivo, quello E inattivo
- Generalmente meno attivi rispetto alle fenotiazine
- Sia in catena laterale che per il sostituito in 2, sono valide le stesse SAR delle fenotiazine

Figura 25 - Tioxantenici

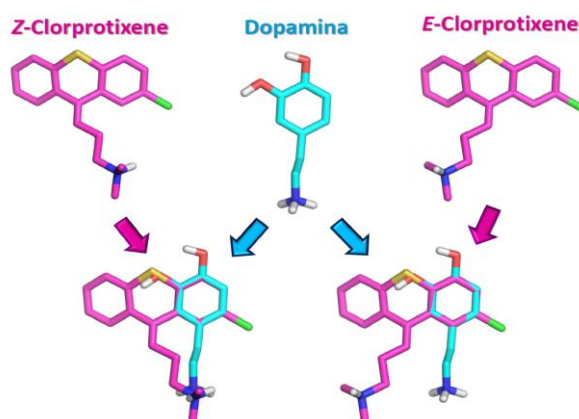


Figura 26 - Tioxantenici

Da notare come l'atomo di cloro, oltre a essere fondamentale per l'attività neurolettica, rende anche la molecola asimmetrica e ha anche un ruolo nell'orientazione della catena laterale. Appartengono a questa sottoclasse il **Clorprotixene**, il **Clopentixolo** e il **Flupentixolo**. Il Flupentixolo, che presenta un gruppo ossidrilico (-OH) libero, allo stesso modo della Pipotiazina,

della Flufenazina e della Perfenazina, può essere convertito in un profarmaco: il **Flupentixolo Decanoato** (figura 27).

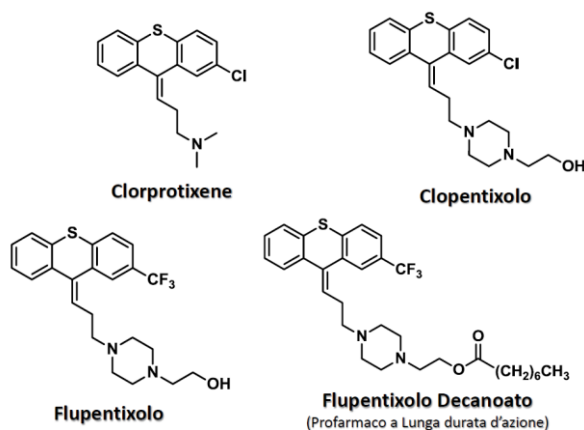


Figura 27 – Tioxanteni

Le molecole di questa classe, come le fenotiazine, realizzano un antagonismo di tipo D_1 e D_2 , ragion per quale presentano effetti collaterali come il Parkinson iatrogeno.

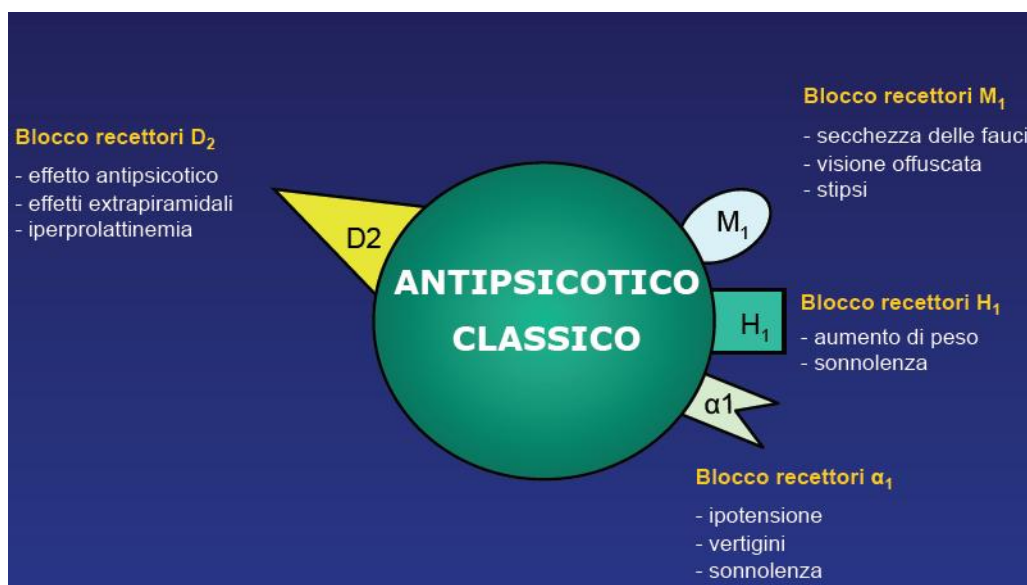


Figura 28 - Antipsicotici di prima generazione: caratteristiche farmacodinamiche

Come si può osservare dalla figura 28, le caratteristiche farmacodinamiche di un antipsicotico classico, oltre agli effetti collaterali derivanti dai recettori D_2 , consistono nelle azioni antimuscariniche, anti-istaminergiche e antiadrenergiche, spiegabili, da un punto di vista strutturale, dagli elementi che accomunano queste sostanze agli altri neurotrasmettitori. L'ipotesi dopaminergica, tuttavia, non è sufficiente a spiegare l'attività di queste molecole e la ricerca si è spinta pertanto verso altri derivati.

c) Derivati butirrofenonici

I derivati butirrofenonici si contraddistinguono per una migliore attività sul recettore D_2 rispetto ai precedenti derivati. I derivati butirrofenonici nascono, del resto, da studi condotti sulla Meperidina al fine di esaltarne l'attività sedativa; in particolare, le ricerche su questi farmaci furono sviluppate a partire dall'idea che l'eliminazione di un anello nel Fenotiazine potesse snellire la molecola, migliorandone l'accomodabilità per l'antagonismo al recettore.

Questi derivati sono caratterizzati dalla seguente SAR (figura 29):

1. L'atomo di azoto terziario, essenziale per l'attività, è generalmente parte di un ciclo a sei termini, con possibilità di sostituzioni in posizione 4, ed è posto a tre atomi di carbonio metilenici di distanza dal gruppo acilico.
2. L'atomo di fluoro sull'anello aromatico, potenzia l'attività e riduce la metabolizzazione.
3. La lunghezza della catena metilenica assicura l'attività ottimale.

1. Il gruppo amminico terziario sulla catena acilica è essenziale
2. L'atomo di fluoro in para non solo riduce la velocità di metabolizzazione, ma potenzia l'attività
3. L'allungamento, l'accorciamento o la ramificazione della catena riducono l'attività
4. La sostituzione $C=O \rightarrow C=S$ riduce l'attività
5. Sono tollerate modifiche a livello della funzione terziaria azotata

Confronto strutturale: Aloperidolo vs Clorpromazina

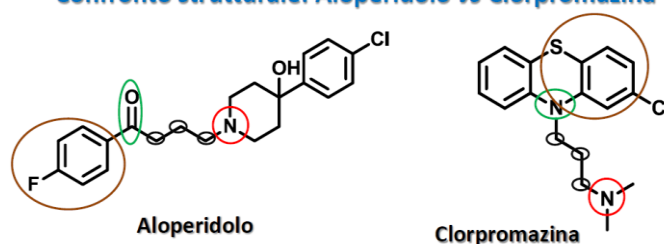


Figura 29 - Butirrofenoni: SAR

L'anello aromatico possiede un fluoro in para che mima l'anello della dopamina. Tale atomo di fluoro non mima lo stesso ossidril catecolico mimato dalla Clorpromazina. Tale anello, essendo legato a un atomo di carbonio di tipo $<sp^2$, è conformazionalmente più vincolato rispetto a quello della dopamina. Osservando la figura 30, si può notare che in questa molecola esiste una porzione farmacodinamica che si distingue da quella farmacocinetica legata all'esterificazione del gruppo ossidril (-OH). Appartengono a questa sottoclasse l'**Aloperidolo**, e il suo profarmaco l'**Aloperidolo Decanoato**, il **Trifluoperidolo**, il **Droperidolo** e lo **Spiperone** (figura 30). Queste molecole sono più potenti delle fenotiazine per il migliore accomodamento recettoriale, mentre la presenza di anelli aromatici garantisce una buona lipofilia e un buon legame con le proteine plasmatiche.

Le molecole di questa classe risultano potenti ma meno selettive in quanto, da un punto di vista strutturale hanno subito un processo di ottimizzazione della porzione farmacoforica: ciò si traduce in una migliore adattabilità a tutti i recettori (attività D_1 , D_2 , D_3 e D_4). Molecole come l'Aloperidolo sono molto utili nell'affrontare le situazioni di emergenza dei sintomi positivi della malattia, al punto che, in questi casi, gli effetti collaterali sono considerati un aspetto secondario.

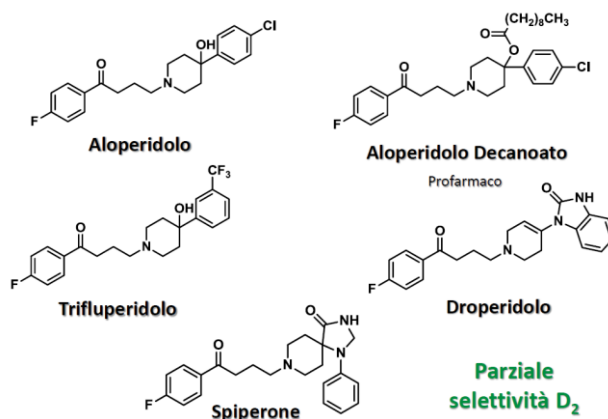


Figura 30 - Butirrofenoni

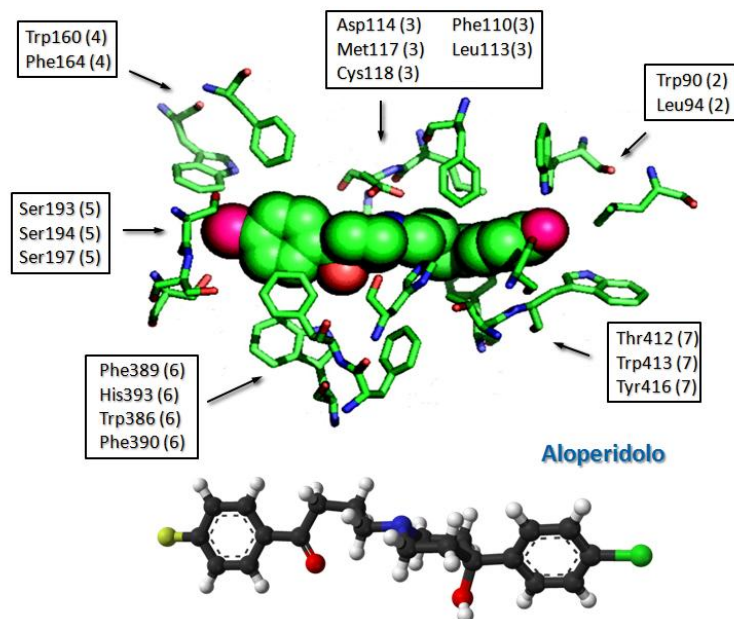


Figura 31 - Posizione dell'Aloperidolo al sito recettoriale e struttura tridimensionale

d) Derivati difenilbutilpiperidinici

I derivati 4,4-difluoro-4-butil-piperidinici presentano una spiccata selettività e attività verso i recettori D_2 . Questa caratteristica dipende dalla sostituzione del gruppo carbonilico dei butirofenoni con un gruppo p-fluorofenilico che conferisce alle difenilbutilpiperidine la capacità di ottenere una struttura che ricorda un “ombrello” (figura 32). Queste molecole hanno, infatti, maggiore adattabilità al recettore grazie alla restituita libertà conformazionale data dal carbonio $<sp^3$. Inoltre, l'aggiunta di un altro parafluorofenile non è casuale, poiché conferisce la possibilità di raddoppiare la probabilità della molecola di interagire con il recettore, in quanto uno dei due anelli si troverà nel sito di legame, mentre l'altro si accomoda dove c'è spazio. Ne consegue una migliore adattabilità al recettore di questi derivati, così efficace da permettere una significativa riduzione delle dosi di farmaco: per esempio, dai 200mg di molecole come Fenotiazine, si arriva ai 40 mg di molecole come la Pimozide. I derivati difenilbutilpiperidinici hanno un'attività sui recettori D_2 come i Butirofenoni, ma differiscono da questi ultimi per la selettività per i recettori D_1 e D_2 .

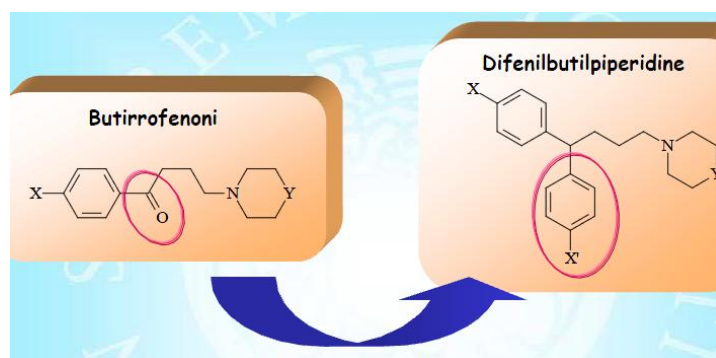


Figura 32 – Passaggio dai butirofenoni ai difenilbutilpiperidine

Appartengono a questa sotto classe la **Pimozide**, il **Penfluridolo** e il **Fluspirilene** (figura 33).

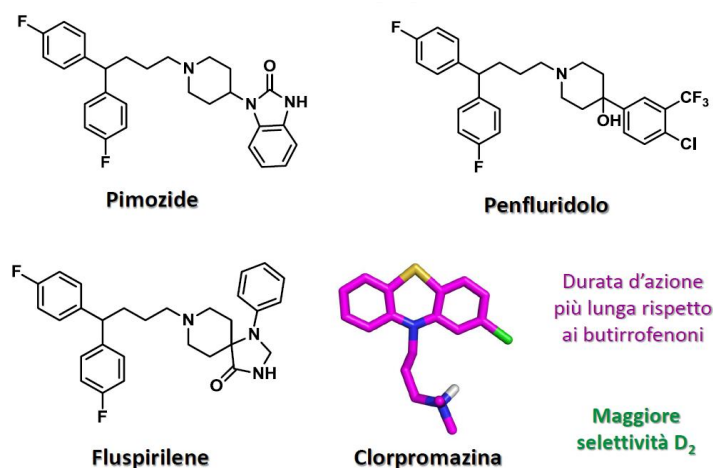


Figura 33 - Difetilbutilpiperidine

19.5 EFFETTI SECONDARI DEI NEUROLETICI TIPICI

Gli effetti dovuti al blocco dei recettori muscarinici da parte dei neurolettici tipici sono xerostomia, visione offuscata, difficoltà di minzione e costipazione; mentre quelli del blocco dei recettori α -adrenergici determinano ipotensione ortostatica e ipotermia (figure 34 e 35).

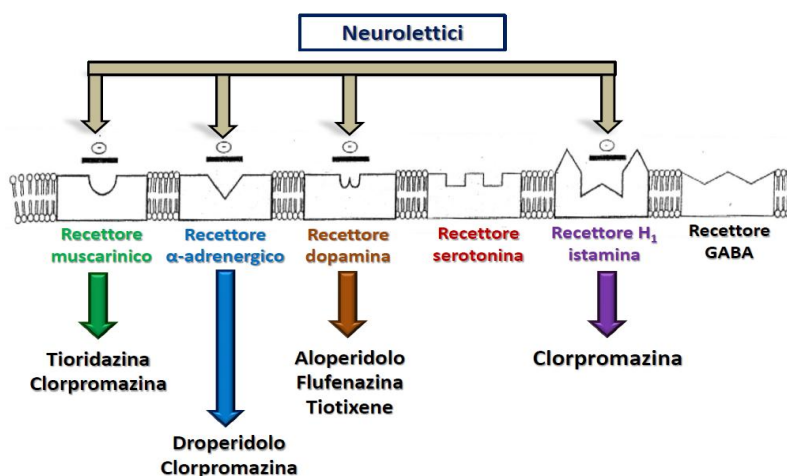


Figura 34 - Neurolettici tipici: effetti secondari

Gli effetti secondari più marcati si verificano sul recettore D_2 , situato lungo la via nigro-striatale, il cui blocco provoca rilevanti disordini nel movimento. Quando il blocco di questi recettori avviene lungo la via ipotalamica-ipofisiaria induce iperprolattinemia, responsabile di ginecomastia e galattorrea.

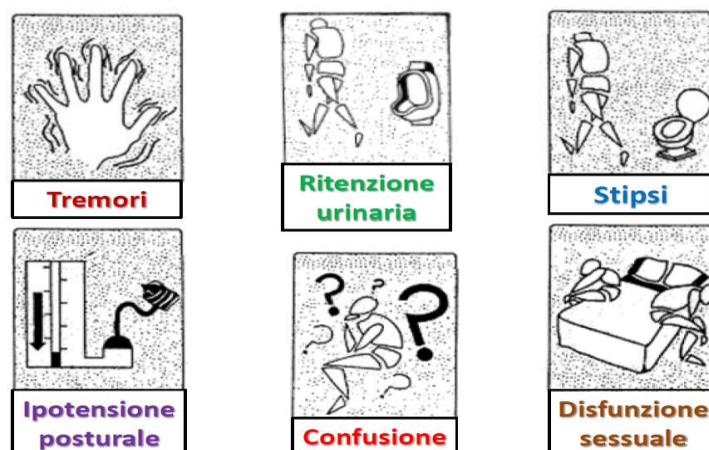


Figura 35 - Neurolettici: effetti indesiderati comuni

19.6 NEUROLETICI ATIPICI

I neurolettici atipici sono costituiti da due sottoclassi che differiscono per la loro natura chimica e selettività recettoriale:

- a. **Benzamidi**
- b. **11-piperazinildibenzazepine**

a) Benzamidi

Le benzamidi sono farmaci che realizzano un agonismo parziale piuttosto che un antagonismo al recettore dopaminergico, in modo da ridurre anche gli effetti collaterali.

Le benzamidi presentano i seguenti punti farmacoforici:

1. l'atomo di azoto protonabile che mima quello della dopamina e consente il riconoscimento recettoriale;
2. l'anello aromatico a cui è legato un gruppo come quello metossilico ($-\text{OCH}_3$) che consente un'interazione più debole con la controparte recettoriale.

Al gruppo delle benzamidi appartiene chimicamente anche la **Metoclopramide**, la quale, a causa della sua idrofilia, è attiva a livello periferico e, agendo sui recettori D_2 gastrointestinali, costituisce un antiemetico molto efficace nella riduzione della motilità gastrica.

Con l'introduzione di gruppi che aumentano la lipofilia nelle benzamidi, si ottengono molecole attive a livello centrale, le quali da agonisti parziali riducono il tono dopaminergico in modo da controllare l'effetto psicotico e non indurre in maniera significativa i tremori derivanti dal Parkinson iatrogeno. Inoltre, queste molecole realizzano anche una minore attività sui recettori noradrenergici a causa sia del gruppo carbonilico ($\text{C}=\text{O}$), sia della presenza di sostituenti voluminosi sull'atomo di azoto protonabile. Appartengono a questa sottoclasse la **Sultopride**, la **Sulpiride**, la **Remoxipride** e il **Veralipride** (figura 36).

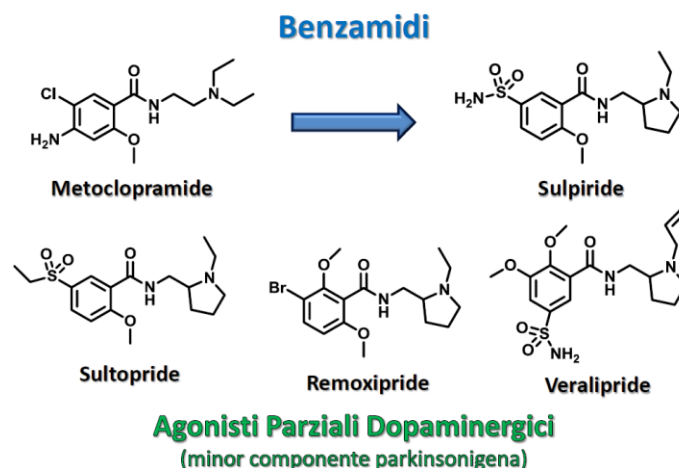


Figura 36 - Neurolettici atipici

b) 11-Piperazinildibenzazepine

Evidenze sperimentali degli ultimi anni hanno dimostrato che nella schizofrenia, oltre all'attività dopaminergica, ha un ruolo di rilievo anche quella serotoninergica. In particolare, il ruolo della attività serotoninergica nel trattamento della schizofrenia è stato compreso a partire dall'osservazione degli effetti psicomimetici di sostanze quali, per esempio, la dietilammide dell'acido lisergico (LSD), o, di contro, di molecole che riducono i sintomi negativi della malattia, quali, per esempio, la Ketanserina. Da questi studi è stata definita un'ipotesi serotoninergica basata sulle interazioni tra il tono serotoninergico e quello dopaminergico (figura 37).

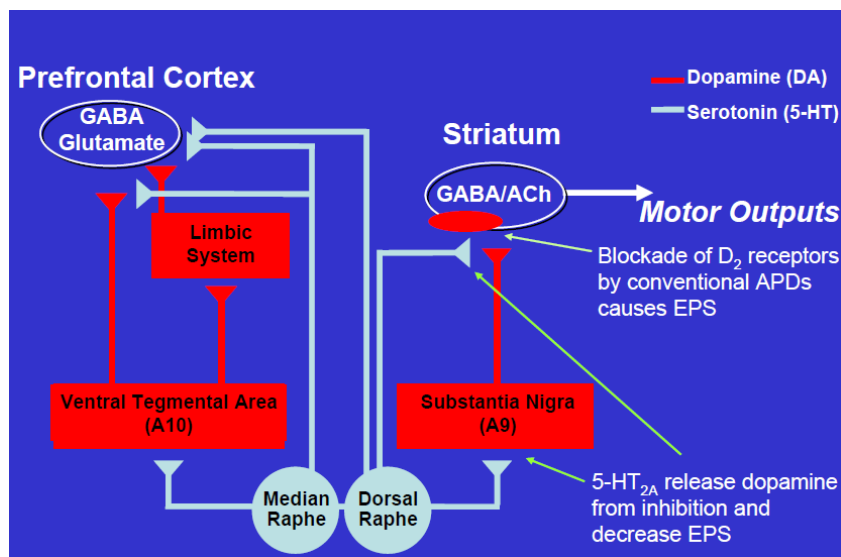


Figura 37 - Interazioni serotonina-dopamina

I recettori serotoninergici operano un controllo sul rilascio di dopamina soprattutto a livello delle strutture striatali. Per tale motivo, una molecola dal profilo farmacologico ottimale dovrebbe produrre sia un blocco moderato dei recettori D_2 della via mesolimbica (riduzione dei sintomi positivi), sia un blocco efficace dei recettori serotoninergici $5-HT_2$ (riduzione dei sintomi negativi e dei disturbi del movimento associati al blocco dei recettori D_2).

Con l'avvento delle 11-piperazinildibenzazepine si è riusciti a realizzare un antagonismo selettivo verso i recettori D_4 . La selettività di questi farmaci dipende dalla struttura tricyclica e rigida di tipo 6-7-6 (dibenzodiazepine, dibenzoxazepine, dibenzotiazepine), che si accomoda in uno spazio specifico del recettore D_4 e non è presente nel recettore D_2 . Questo spazio non può

essere occupato dai neurolettici tipici come Fenotiazine e Tioxanteni, che, pur avendo una struttura tricyclica, si ripiegano formando una sorta di anello aromatico più spesso (si veda il paragrafo 15.4 di questo capitolo, e in particolare la figura 21). Del resto, per produrre un effetto antipsicotico è necessario un'occupazione recettoriale che inibisca il 50-60% circa dei recettori D_2 ; mentre per indurre gli effetti extra-piramidali, è necessario un'occupazione recettoriale che inibisca l'80% circa dei recettori D_2 . Da tutto ciò si evince che un composto con selettività e potenza opportuna può aiutare a ridurre gli effetti collaterali.

Come si può osservare nella figura 37, i neuroni dopaminergici, che sfoccano sulla sinapsi della *substantia nigra* e sullo striato, hanno come autocettori quelli serotoninergici, la cui attivazione riduce i livelli dopamina. Ne deriva che gli antagonisti di questa classe sono selettivi verso i recettori D_4 e attivi sugli autocettori $5-HT_{2A}$ dei neuroni dopaminergici. L'attività di questi antagonisti permette un efficace controllo sui sintomi positivi e un miglioramento dei sintomi negativi: infatti, inibendo, a livello mesolimbico, i recettori D_4 , è possibile ridurre i sintomi della psicosi; inibendo, al livello striatale, i recettori serotoninergici senza intervenire significativamente sui recettori D_2 , è possibile eliminare i tremori e le difficoltà di coordinazione motoria.

Appartengono a questa sottoclasse la **Clozapina**, l'**Olanzapina**, la **Clotiapina**, la **Loxapina** e la **Metiapina** (figura 38).

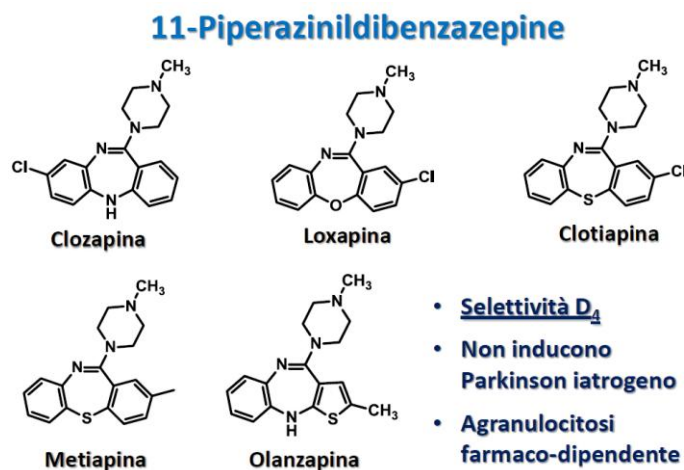


Figura 38 - Neurolettici atipici

Osservando la tabella della figura 39 è possibile notare la differente selettività recettoriale dei farmaci antipsicotici in base ai valori di K_i . Nelle Fenotiazine e Tioxanteni sussiste solo una differenza di potenza, in quanto i Tioxanteni possiedono una maggiore rigidità strutturale. Nei Butirrofenoni si ha una attività su tutti i sottotipi recettoriali e una maggiore potenza sui recettori D_2 . Nelle Difenilbutilpiperidine, come la Pimozide, è presente la selettività ai recettori D_1 e D_2 . Nelle Benzoamidi, come la Sulpiride, si ottiene una minor attività parkinsonigena per effetto di un agonismo parziale. Infine, i neurolettici piperazinildibenzazepinici, in particolare la Olanzapina, posseggono attività sul recettore D_4 e sul recettore serotoninergico $5-HT_2$.

Profilo Farmacologico

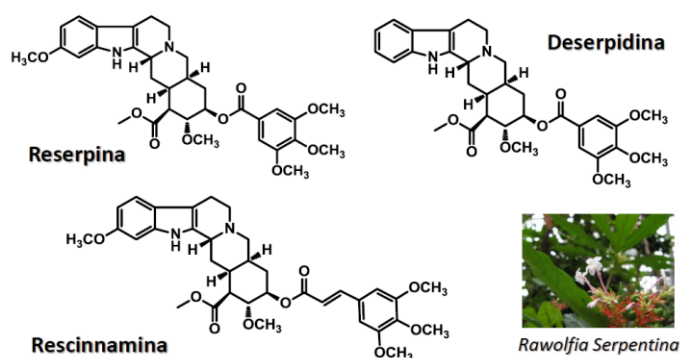
Composti	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	α ₁	H ₁	5-HT ₂	M ₁
Fenotiazine	10-100 nM	1-20 nM	-	-	10 nM	10 nM	2-25 nM	20-2000 nM
Tioxanteni	1-10 nM	10 nM	-	-	10 nM	100 nM	1-10 nM	1000 nM
Butirrofenoni	25 nM	1 nM	3 nM	5 nM	46 nM	3000 nM	78 nM	1500 nM
Pimozide	200 nM	1 nM	-	-	40 nM	>10 ⁻⁵ M	6 nM	1000 nM
Clozapina	85 nM	100-200 nM	449 nM	9-21 nM	7 nM	6 nM	12 nM	2 nM
Olanzapina	31 nM	11 nM	86 nM	27 nM	19 nM	7 nM	4 nM	2 nM
Sulpiride	>10 ⁻⁵ M	10-100 nM	-	-	>10 ⁻⁵ M	>10 ⁻⁵ M	>1000 nM	>10 ⁻⁵ M

Valori di K_i per diversi sottotipi recettoriali

Figura 39 - Farmaci neurolettici

19.7 ALTRI FARMACI UTILIZZATI NELLA SCHIZOFRENIA

Fino agli anni Cinquanta la Reserpina, la Deserpidina e la Rescinnamina sono state utilizzate come tranquillanti e antipertensivi, poiché capaci di impedire ai neurotrasmettitori il riempimento delle vescicole presinaptiche. Questi farmaci sono poi stati successivamente eliminati dall'uso terapeutico perché provocano depressione. Il loro meccanismo d'azione risiede nell'interazione con il trasportatore vescicolare delle ammine biogene VMAT (figure 40 e 41).



- **Blocco** del trasportatore vescicolare di monoamine **VMAT**
- Utilizzati come antipertensivi e antipsicotici fino agli anni '50
- Radiati dalla terapia in quanto provocano depressione

Figura 40 - Alcaloidi della *Rawolfia*

La **Reserpina** inibisce l'accumulo di NA bloccando il trasportatore vescicolare di monoamine VMAT

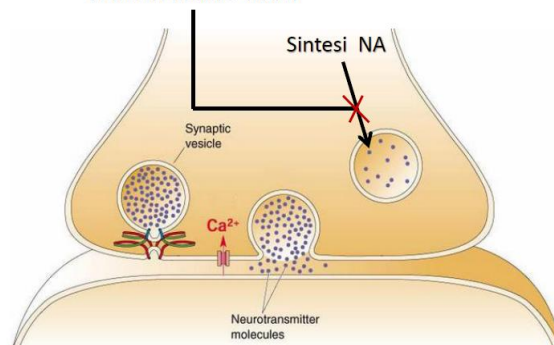


Figura 41 - Alcaloidi della Rauwolfia, meccanismo d'azione

Attualmente, nei disturbi psicotici sono adoperati maggiormente i **Sali di litio**, dal momento che frenano il rilascio di dopamina, con un meccanismo d'azione che è però, ancora oggi, oggetto di studio. A questo proposito una delle ipotesi più accreditata sostiene che il Litio funge da stabilizzante dell'umore, limitando i sintomi del paziente schizofrenico (figura 42).

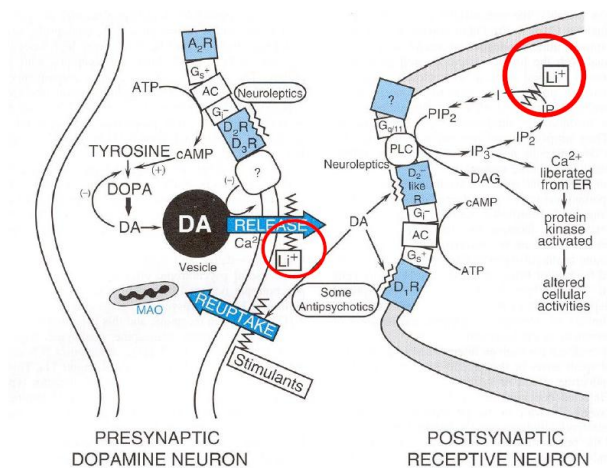
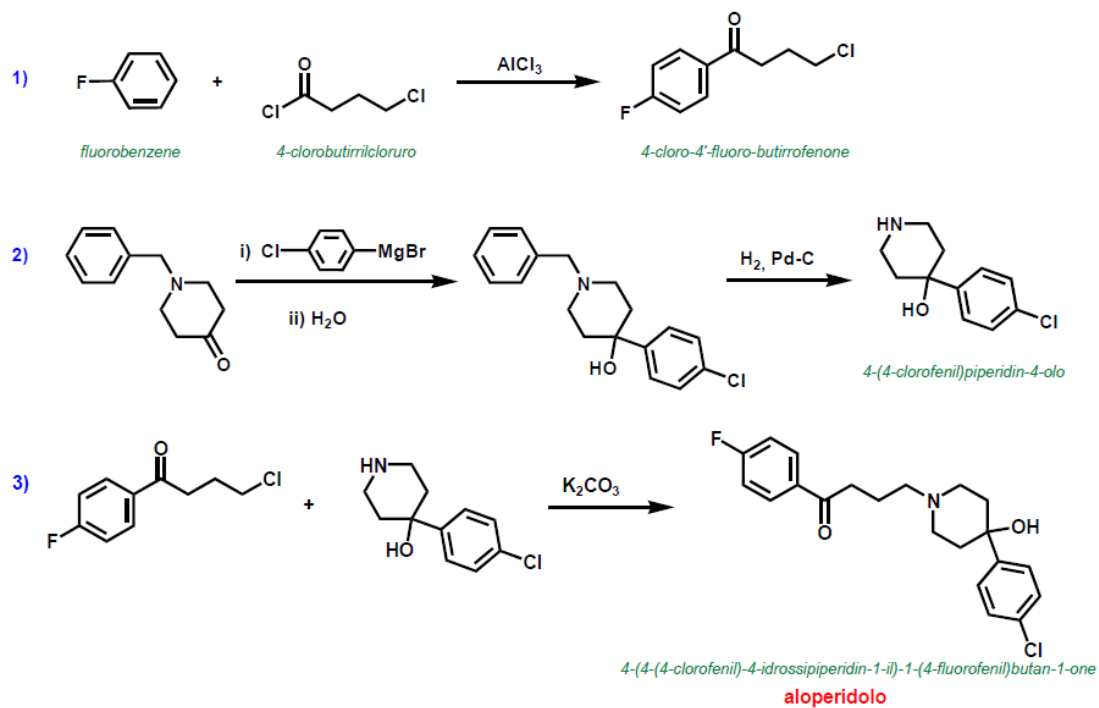


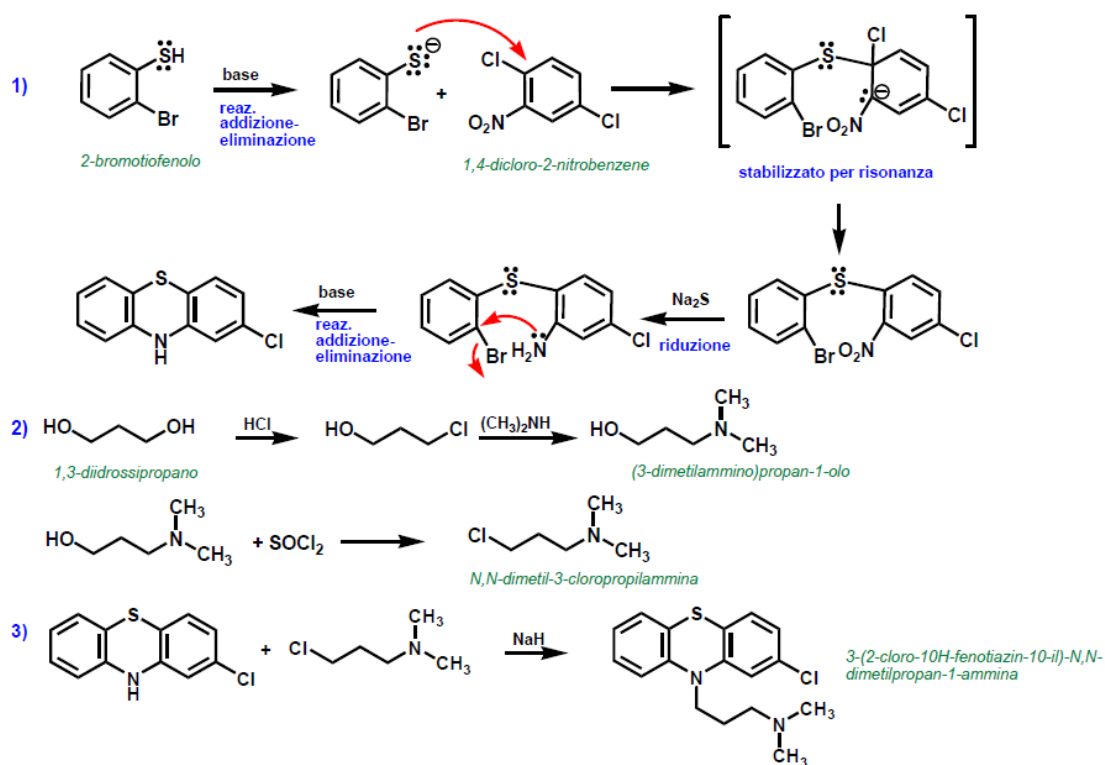
Figura 42 - Sali di litio: Li_2CO_3 , utilizzati nelle forme maniacali

ALOPERIDOLO



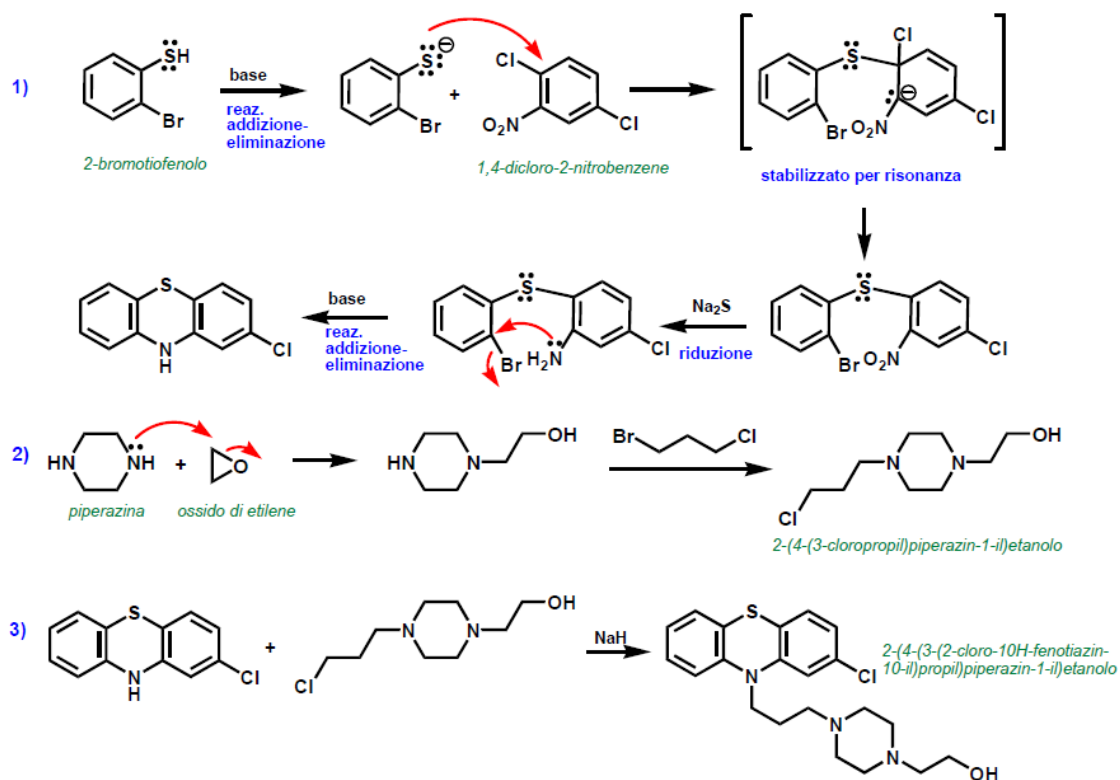
ANNOTAZIONI

CLORPROMAZINA



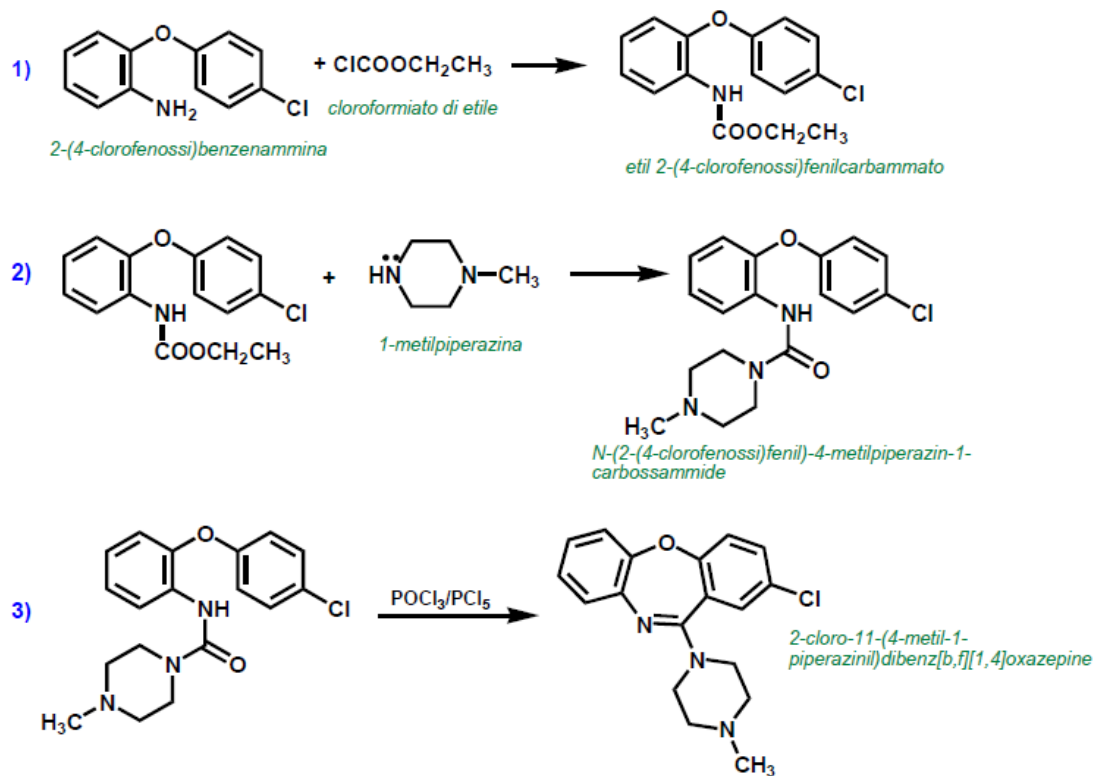
ANNOTAZIONI

PERFENAZINA



ANNOTAZIONI

LOXAPINA



ANNOTAZIONI

Capitolo Ventesimo

Antidepressivi

PUNTI CHIAVE

- ✓ La depressione è una patologia caratterizzata da un insieme di sintomi cognitivi, comportamentali, somatici e affettivi che incidono sul tono dell'umore, compromettendo le abilità del soggetto sia a livello individuale, sia sociale.
- ✓ La depressione si suddivide in depressione maggiore, depressione minore (disturbi distimici, ossia una bassa autostima), depressione *post partum* e disordini affettivi stagionali.
- ✓ Secondo l'ipotesi monoamminergica, la depressione è dovuta a un ridotto funzionamento degli enzimi necessari alla biosintesi della serotonina.
- ✓ L'approccio terapeutico a questa patologia è rivolto a ripristinare i livelli omeostatici delle ammine biogene nel Sistema Nervoso Centrale (SNC), al fine di ristabilire un tono accettabile dell'umore. I farmaci antidepressivi si suddividono in antidepressivi di I generazione e antidepressivi di II generazione.
- ✓ Gli antidepressivi di I generazione comprendono tre classi di farmaci: (a) Inibitori delle monoamminossidasi, iMAO, detti anche *timeretici*; (b) Inibitori delle catetecol-O-metil-transferasi (COMT); (c) Antidepressivi triciclici, detti anche *timolettici*.
- ✓ Gli antidepressivi di II generazione comprendono le seguenti classi di farmaci: (a) Inibitori del riassorbimento della noradrenalina (NARIs); (b) Inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina (SSRIs); (c) Inibitori del riassorbimento della serotonina e della noradrenalina (SNARIs); (d) Inibitori del riassorbimento della dopamina e della noradrenalina (NADRIs); (e) Antidepressivi adrenergici e serotoninergici specifici (NASSAs).

20.1 INTRODUZIONE

La depressione è una patologia caratterizzata da un insieme di sintomi cognitivi, comportamentali, somatici e affettivi, che incidono sul tono dell'umore, compromettendo le abilità del soggetto sia a livello individuale sia sociale. La depressione colpisce circa il 20% della popolazione mondiale, con manifestazioni che vanno dall'ansia alla vera e propria depressione. Ogni individuo possiede un filtro che utilizza nell'affrontare gli eventi della vita di relazione. Questo filtro può essere più o meno forte e condiziona la vita e l'umore di un individuo (figura 1).

La depressione si suddivide in:

1. depressione maggiore;
2. depressione minore (disturbi distimici, ossia una bassa autostima);
3. depressione *post partum*;
4. disordini affettivi stagionali.

Patologia dell'umore caratterizzata da un insieme di sintomi cognitivi, comportamentali, somatici ed affettivi che, nel loro insieme, sono in grado di **diminuire** in maniera da lieve a grave il **tono dell'umore**, compromettendo il "funzionamento" di una persona, nonché le sua abilità ad adattarsi alla vita sociale

Affligge circa il 20% della popolazione



Figura 1 - La depressione

Oltre a queste quattro forme principali, esistono numerose manifestazioni secondarie classificate nella figura 2.

- **Depressione reattiva:** depressione dovuta ad un evento scatenante come un lutto, una separazione, un fallimento, i cui sintomi, però, si dimostrano eccessivamente intensi e prolungati rispetto alla causa scatenante.
- **Depressione endogena:** non riconducibile ad eventi scatenanti consci o, ma a cause genetico-biologiche o inconscie presenti nella personalità del paziente.
- **Depressione ansiosa:** il disturbo dell'umore si accompagna all'ansia.
- **Distimia:** presenza di umore cronicamente depresso (almeno due anni).
- **Disturbo dell'adattamento con umore depresso:** conseguenza di uno o più fattori di stress, si manifesta con grave disagio psicologico e compromissione sociale. Eliminato il fattore di stress, scompare entro 6 mesi.
- **Depressione mascherata:** depressione che si manifesta principalmente con sintomi cognitivi, somatici o comportamentali, a dispetto di quelli affettivi.
- **Depressione secondaria:** dovuta a malattie psichiatriche, organiche o a farmaci: sclerosi multipla, disturbi neurologici degenerativi (Alzheimer e malattia di Parkinson), tumore cerebrale, disturbi della tiroide, ecc.

Figura 2 - Depressione: classificazione

È importante sottolineare che tra le forme principali, la depressione maggiore rappresenta una quota minoritaria rispetto ai disordini affettivi stagionali. I fattori che sono alla base della depressione possono essere di tipo familiare o genetico, ambientale, psicologico e, in alcuni casi, di natura biologica (figure 3 e 4).

- **Depressione maggiore** (Disordini depressivi maggiori)
- **Depressione minore** (Disturbi distimici)
- **Depressione post-partum**
- **Disordini affettivi stagionali** (Seasonal Affective Disorder, SAD)

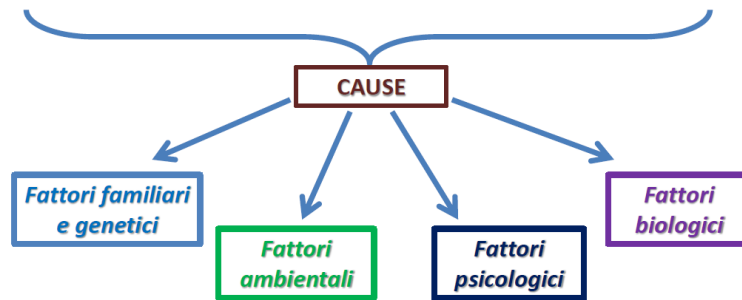


Figura 3 - Depressione: tipologie e cause

Fattore di Rischio	Associazione
Sesso	Due volte più probabile nelle donne
Età	Esordio tra i 20 e i 40 anni
Anamnesi familiare	Più frequente nei soggetti separati o divorziati
	Minore frequenza negli uomini sposati rispetto ai celibi
	Maggiore frequenza nelle donne sposate rispetto alle nubili
Postpartum	Aumento rischio nei primi 6 mesi dopo il parto
Eventi della vita negativi	Possibile associazione
Morte prematura dei genitori	Possibile associazione

Figura 4 - Depressione maggiore: fattori di rischio

I sintomi della depressione sono molteplici ed eterogenei e sono sintetizzati nelle figure 5 e 6.

- ✓ Basso tono dell'umore tutto il giorno, quasi ogni giorno
- ✓ Perdita di interesse e di piacere in quasi tutte le attività
- ✓ Disturbi alimentari: perdita o incremento di peso
- ✓ Disturbi del sonno: insonnia o ipersonnia
- ✓ Alterazioni psicomotorie
- ✓ Costante affaticamento e perdita di energia
- ✓ Incapacità decisionale e di concentrazione
- ✓ Sentimenti di autosvalutazione oppure colpa
- ✓ Ricorrenti pensieri di morte
- ✓ Ricorrente ideazione suicida

Nature Rev. Neurosci. 2001, 2, 343–351.

Figura 5 - Depressione: sintomi

Pensieri Negativi

- **Avere una cattiva opinione di voi stessi:**
 - Lavoro peggio degli altri
 - Sono un cattivo genitore
 - Non ho capacità di giudizio
 - Tutti mi disprezzano
- **Vi criticate e biasimate troppo:**
 - Sono inefficiente
 - Non svolgo bene il mio lavoro
 - Agisco male nei confronti degli altri
 - È sempre colpa mia
 - Non lo merito, non valgo tanto
- **Reagite in modo negativo:**
 - Per me tutto è difficile
 - Spendo troppo
 - Gli altri mi criticano
 - Nessuno mi vuole
- **Il futuro è buio:**
 - Sicuramente non ce la farò
 - Tutto ciò che faccio viene male
 - È inutile cercare di cambiare
 - La sfortuna mi perseguita
 - Tutto è fallimento

Figura 6 - Depressione: sintomi

L'esito più frequente di questa patologia è il suicidio: secondo la cosiddetta *regola del sette*, un paziente su sette affetto da depressione recidivante si suicida; il 70% dei suicidi è di origine depressiva e il 70% dei pazienti che si suicidano, si rivolgono al medico nei sei mesi precedenti (figura 7).

La Regola del Sette

-
-
- Un paziente con depressione recidivante su sette si suicida
 - Il 70% dei suicidi è di origine depressiva
 - Il 70% dei pazienti che commettono suicidio si rivolgono al medico nei 6 mesi che precedono il suicidio
 - Negli USA, il suicidio è al settimo posto come causa di morte
-
-



Figura 7 - Depressione maggiore: suicidio

20.2 EZIOLOGIA DELLA DEPRESSIONE

La depressione è una malattia eterogenea derivante da una disfunzione di diversi sistemi neurotrasmettitoriali o metabolici, in presenza di concomitanti eventi psicosociali. La gran parte delle teorie biologiche sulla depressione si focalizza su alcune anomalie riguardanti uno o più sistemi chimici cerebrali. L'impianto teorico maggiormente validato è quello noto come "ipotesi monoaminergica", che propone un deficit funzionale di serotonina e noradrenalina come causa biochimica delle sindromi depressive, a cui si associa un abbassamento del tono dopaminergico di rilevanza fisiologica che, tuttavia, non è stato ancora completamente chiarito nell'eziologia della malattia (figura 8).

La depressione è determinata da un deficit funzionale dei trasmettitori monoaminergici in alcune aree cerebrali

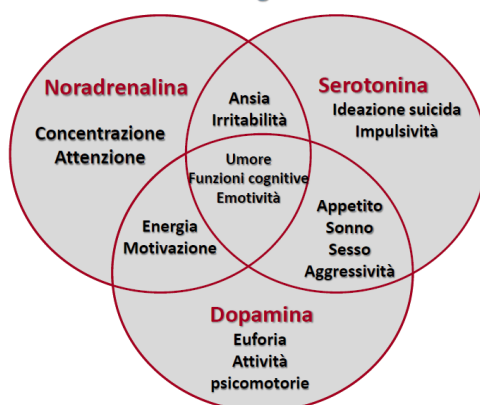


Figura 8 - Depressione: ipotesi monoaminergica

L'evento depressivo può essere singolo, con una durata variabile da sei a ventiquattro mesi, oppure può avere momenti di remissione e di successive ricadute (figura 9). Inoltre, l'evento depressivo può andare incontro a un fenomeno di circuitazione in cui momenti di depressione maggiore possono alternarsi a momenti di depressione minore (distimie) (figura 10). Questa particolare caratteristica rende difficoltoso l'intervento terapeutico perchè risulta complesso stabilire la giusta area cerebrale su cui agire con farmaci antidepressivi.

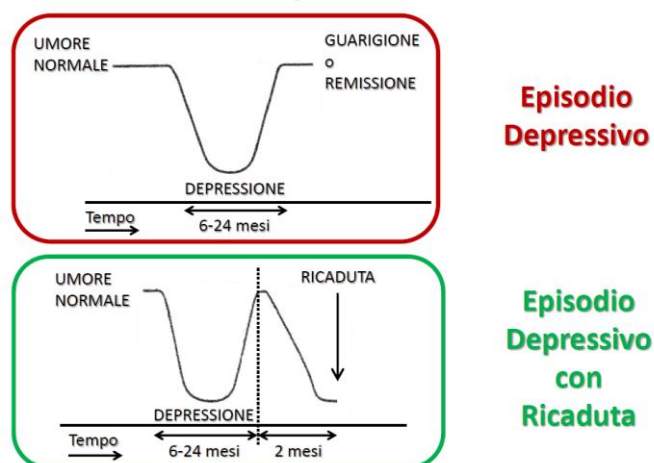


Figura 9 - Depressione

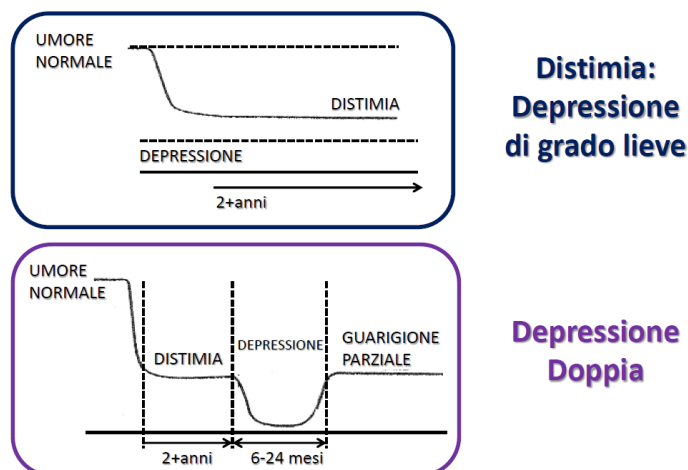


Figura 10 - Depressione

La base neurochimica della depressione, pur essendo fondata su di un deficit funzionale, potrebbe consistere anche in una alterazione nell'espressione di fattori neurotrofici (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) fondamentali per l'omeostasi neuronale. La depressione nei casi associati allo stress potrebbe, in particolare, derivare dall'atrofia o dalla morte di cellule dell'ippocampo che provoca, a sua volta, una ridotta disponibilità di BDNF.

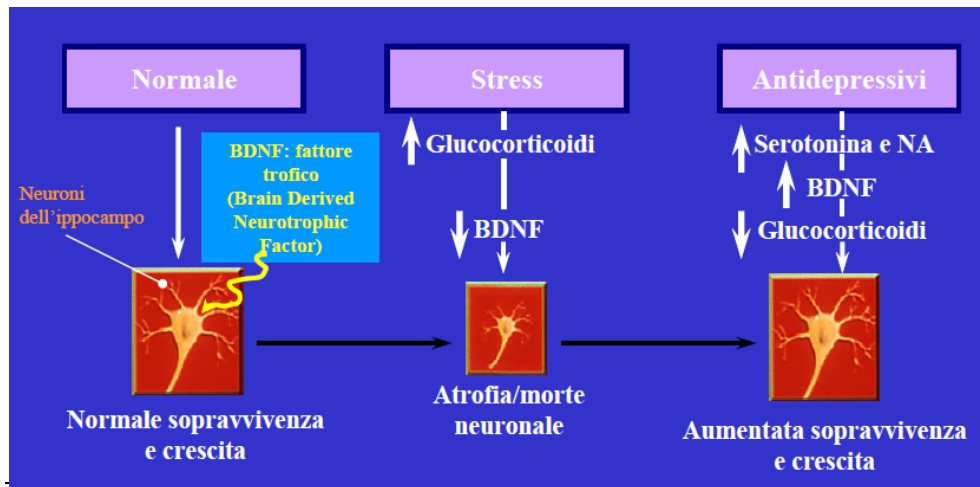


Figura 11 - Ipotesi Neurotrofica

I farmaci antidepressivi, inducendo diversi fattori neurotrofici, aumentano la sopravvivenza e la crescita neuronale (figura 12).

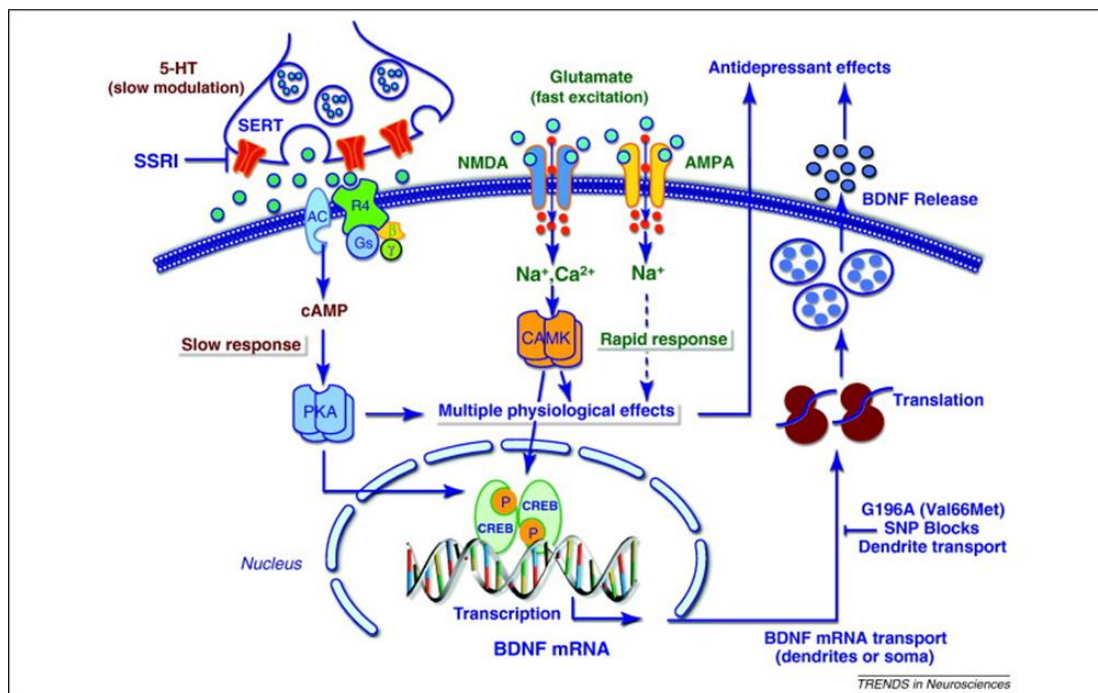


Figura 12 - Induzione di fattori neurotrofici ad opera dei farmaci antidepressivi

20.3 APPROCCIO TERAPEUTICO ALLA DEPRESSIONE

L'approccio terapeutico a questa patologia è rivolto a ripristinare i livelli omeostatici delle ammine biogene nel Sistema Nervoso Centrale (SNC), al fine di migliorare il tono dell'umore. Durante il progredire della depressione, a livello del piede presinaptico delle vie serotoninergiche, noradrenergiche e dopaminergiche, è prodotto e rilasciato nel vallo sinaptico meno neurotrasmettitore. Se viene rilasciato poco mediatore nel vallo sinaptico, la membrana

postsinaptica inizialmente si “up-regola”; in altre parole, per sopperire alla carenza di ligando endogeno, esprime un maggior numero di recettori. Tuttavia, questa *up-regulation* non corrisponde a una maggiore stimolazione della membrana postsinaptica, in quanto c'è una piccola quota di neurotrasmettitore nel vallo sinaptico e, quindi, la membrana dopo un certo periodo di tempo comincia a *down-regolarsi*, ossia a internalizzare in vescicole citosoliche i recettori precedentemente espressi. La *down-regulation* recettoriale costituisce il motivo per cui gli stimoli dell'ambiente esterno arrivano nel SNC del paziente depresso con intensità minore rispetto a un individuo sano. Inoltre, la minore espressione di recettori postsinaptici permette di comprendere perché la terapia antidepressiva necessita di un tempo di induzione sufficientemente lungo, pari a due o tre settimane, periodo nel quale la membrana postsinaptica possa di nuovo esporre un maggior numero di recettori (figure 13 e 14). Il meccanismo d'azione dei farmaci antidepressivi è finalizzato infatti a ripristinare repentinamente il livello delle ammine biogene. L'innalzamento dei livelli di neurotrasmettitori non corrisponde, però, a un uguale stimolazione postsinaptica perché, come detto, la membrana è “down-regolata”. Questo aspetto è un limite significativo nell'utilizzo dei farmaci antidepressivi poiché riduce la *compliance* del paziente e non migliora il tono del suo umore, come ci si potrebbe aspettare, già all'inizio della terapia.

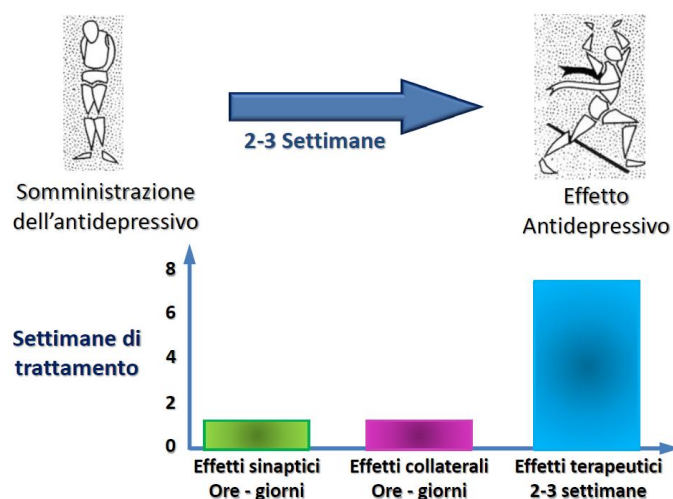


Figura 13 - Effetti antidepressivi: dinamica temporale

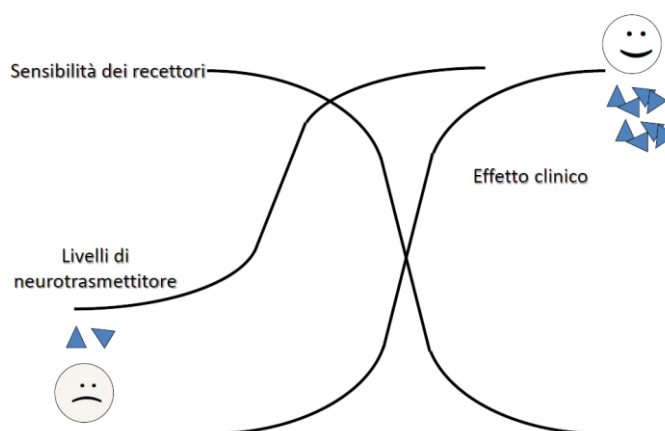


Figura 14 - Antidepressivi: effetti farmacologici

Prima del 1950 non esistevano validi agenti antidepressivi e le uniche terapie per il trattamento delle patologie riguardavano l'utilizzo di stimolanti anfetaminici e di terapie elettroconvulsivanti.

Il primo approccio farmacologico avvenne utilizzando agonisti serotoninergici, vale a dire antidepressivi triciclici inibitori del reuptake delle monoammine (poco selettivi) e inibitori delle monoamminossidasi (MAO). È importante ricordare che a livello sinaptico la metabolizzazione interessa il 10-15% dell'ammina biogena liberata, mentre la sua ricaptazione interessa circa l'80%. L'effetto terapeutico degli inibitori della ricaptazione risulta così più marcato rispetto agli inibitori della metabolizzazione.

Storicamente, i farmaci antidepressivi possono essere suddivisi in (figure 15 e 16):

- Antidepressivi di I generazione
- Antidepressivi di II generazione

Antidepressivi di I Generazione (1957-1970)

- **IMAOs** (Inibitori Monoaminossidasi - Timeretici)
- **COMT** Inibitori
- Antidepressivi **Triciclici** (Timolettici)

Antidepressivi di II Generazione (1970-2000)

- **NARIs** (Inibitori del riassorbimento della noradrenalina **NA**)
- **SSRIs** (Inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina **SS**)
- **SNARIs** (Inibitori del riassorbimento della serotonina e noradrenalina **S+NA**)
- **NADRIs** (Inibitori del riassorbimento della noradrenalina e dopamina **NA+D**)
- **NASSAs** (Antidepressivi adrenergici e serotoninergici specifici)

Figura 15 - Farmaci antidepressivi

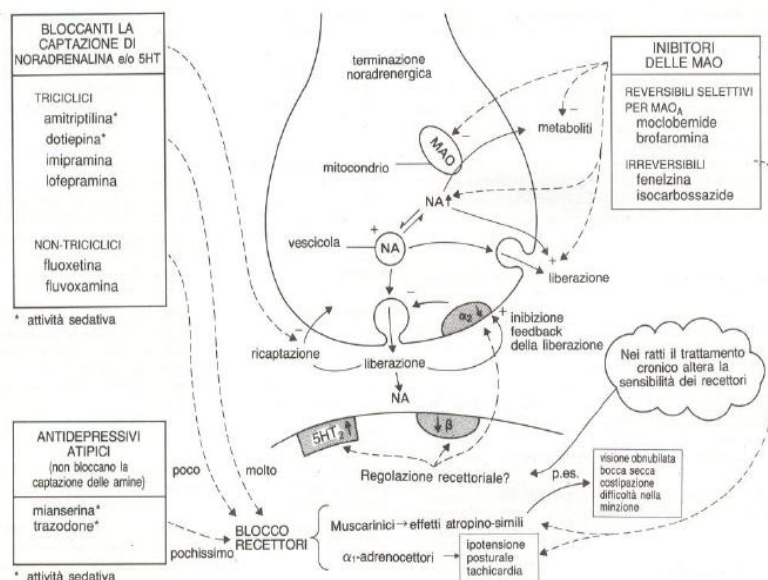


Figura 16 - Farmaci antidepressivi

I farmaci antidepressivi si fondano sulle seguenti strategie terapeutiche:

1. un aumento delle ammine biogene nel vallo sinaptico per inibizione degli enzimi metabolici e inibizione del reuptake;
2. stimolazione di recettori adrenergici e serotoninergici specifici.

20.4 ANTIDEPRESSIVI DI I GENERAZIONE

Gli antidepressivi di I generazione comprendono tre classi di farmaci:

- Inibitori delle monoamminossidasi, iMAO**, detti anche *timeretici*
- Inibitori delle catetecol-O-metil-transferasi, COMT**
- Antidepressivi triciclici**, detti anche *timolettici*

a) Inibitori delle monoamminossidasi (iMAO)

L'enzima monoamminossidasi (MAO) catalizza l'eliminazione del gruppo amminico ($-NH_2$) delle ammine biogene (figura 17). In particolare, le MAO-A si occupano della degradazione di noradrenalina e serotonina.

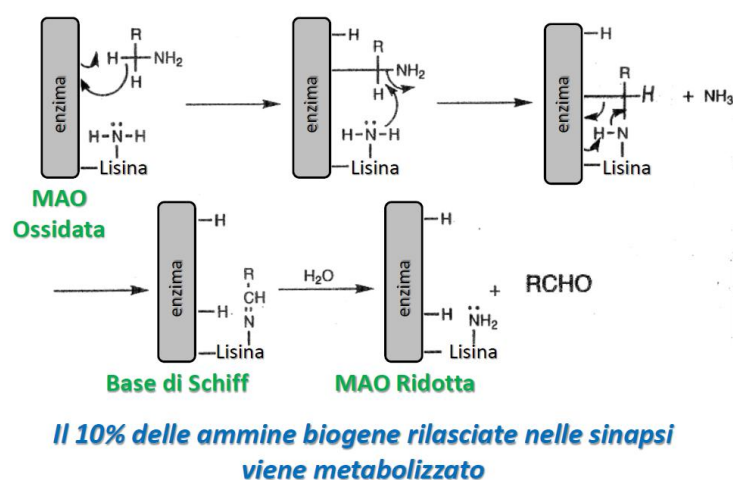


Figura 17 - MAO: meccanismo di ossidazione

Le MAO sono dei flavoenzimi costituiti da un cofattore FAD (Flavin adenindinucleotide) situato sul lato esterno della membrana mitocondriale (figura 18).

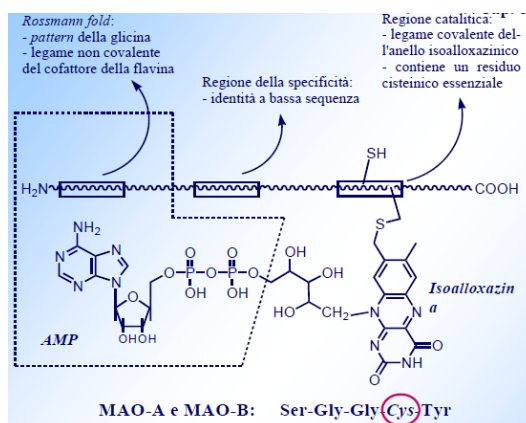
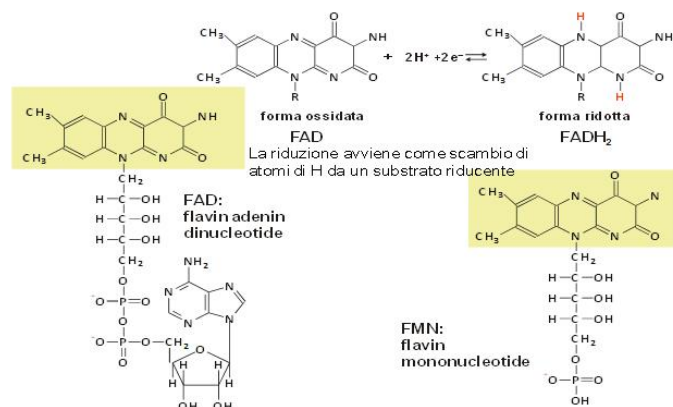


Figura 18 - Coenzima FAD legato alla membrana mitocondriale

Il FAD può trovarsi in forma ossidata (FAD), oppure ridotta ($FADH_2$) alla quale sono stati aggiunti due atomi di idrogeno, derivanti dall'ammina biogena, uno proveniente dalla funzione amminica e l'altro dall'atomo di carbonio in posizione α (figura 19).

Figura 19 - Passaggio dalla forma ossidata (FAD) a quella ridotta (FADH₂)

Il ripristino del FAD ossidato, necessario per l'attività catalitica dell'enzima, avviene ad opera di una molecola di ossigeno.

La catalisi enzimatica delle MAO può essere riassunta nelle seguenti e sequenziali tre fasi:

1. Il cofattore FAD strappa un atomo di idrogeno dal carbonio in posizione α rispetto alla funzione amminica ($-\text{NH}_2$) e un atomo di idrogeno dalla funzione amminica stessa, passando da FAD a FADH₂ e trasformando la funzione amminica in una funzione imminica ($-\text{C}=\text{NH}$).
2. Una molecola di acqua si additiona all'atomo di carbonio δ^+ del doppio legame dell'immina formando dapprima un intermedio tetraedrico e successivamente una funzione carbonilica, liberando ammoniaca. Il neurotrasmettitore, perdendo la carica positiva, diventa incapace di legarsi al recettore perché è trasformato in un derivato aldeidico.
3. Il FADH₂ è ossidato a FAD da una molecola di ossigeno.

La reazione catalizzata dalle MAO è riassunta nella figura 20. Nei pazienti depressi, la densità delle MAO è di circa il 34% superiore a quella dei soggetti sani, per cui l'inibizione di tale enzima costituisce un buon approccio terapeutico. Tuttavia, gli inibitori delle MAO (iMAO), hanno scarso impiego clinico a causa dei gravi effetti collaterali, quali epatotossicità e l'interazione con altre ammine biogene, farmaci e alimenti. Gli iMAO, bloccando la deaminazione, limitano anche il metabolismo della tiramina, uno dei precursori della noradrenalina contenuta in molti formaggi, salumi e vino. La mancata deaminazione della tiramina determina un aumento di noradrenalina, con conseguente ipertensione, tachicardia e altri effetti indotti dal mediatore.

Reazione somma (1 + 2 + 3)

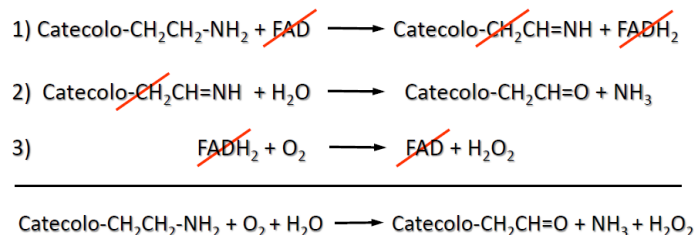
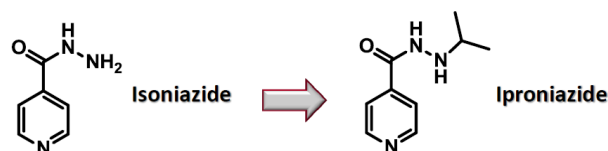


Figura 20 - MAO: meccanismo di ossidazione

Il primo iMAO entrato in terapia è stato l'**Iproniazide** (figura 21), molecola scoperta per *serendipity* a partire dall'Isoniazide (un antitubercolare), nel tentativo di trovare un farmaco maggiormente lipofilo. L'Iproniazide, infatti, è più lipofila dell'Isoniazide per la presenza di un isopropile sull'atomo di azoto della funzione idrazinica (-NH-NH-), una caratteristica quest'ultima che gli permette di penetrare nella membrana del micobatterio. L'Iproniazide migliora il tono dell'umore in quanto inibisce le MAO. Ciononostante, nel 1961 questo farmaco fu ritirato dal mercato perché epatotossico.

I Generazione - Irreversibili Non-Selettivi



1951: entrati in sperimentazione clinica come antitubercolari

Serendipity \rightarrow Primi Antidepressivi

- Notevole incremento dell'umore nei pazienti malati di tubercolosi trattati con iproniazide
- Erano efficaci nei 2/3 dei pazienti depressi
- Iproniazide epatotossica: ritirata nel 1961

Figura 21 - Inibitori monoamminossidasi (iMAOs)

Dall'Iproniazide sono stati sviluppati inibitori irreversibili e non selettivi delle MAO tra cui si ricordano la **Nialamide**, l'**Isocarbazide**, la **Fenelzina**, la **Pargilina** e la **Tranilcipromina** (figura 22). Da un punto di vista strutturale, la Tranilcipromina, pur presentando il gruppo amminico (-NH₂), substrato delle MAO, possiede un ingombro sterico che limita la catalisi enzimatica.

I Generazione - Irreversibili Non-Selettivi

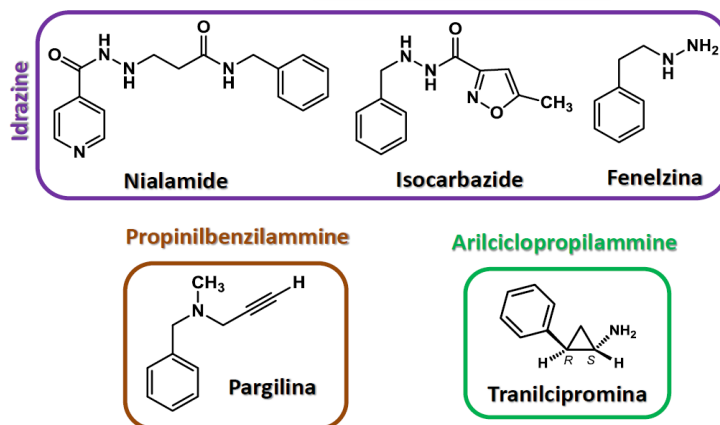
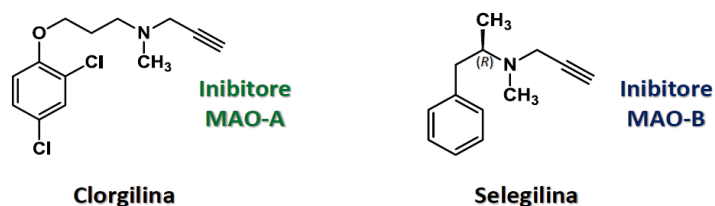


Figura 22 - Inibitori monoamminoossidasi (iMAOs)

Gli inibitori irreversibili e non selettivi delle MAO inibiscono troppo a lungo l'enzima, non solo a livello centrale, ma anche a livello periferico, apportando aumenti pressori marcati, pericolosi soprattutto in soggetti ipertesi e anziani. Tuttavia, l'inibizione irreversibile risulta molto efficace nella terapia antidepressiva; per questa ragione si è tentato di ridurre gli effetti collaterali sintetizzando molecole più selettive per le isoforme MAO-A. Sono così nati farmaci come la **Selegilina** e la **Clorgilina** (figura 23).

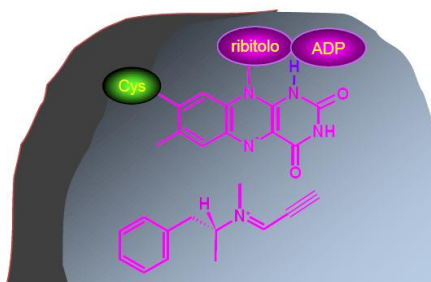
II Generazione - Irreversibili Selettivi**Limitazioni dovute alla irreversibilità dell'inibizione:**

- Scarsa selettività a dosi elevate
- Interazioni con cibo: "Cheese effect"
- Effetti collaterali a livello centrale
- Effetti collaterali cardiovascolari

Figura 23 - Inibitori monoaminoossidasi (iMAOs)

La Selegilina è più selettiva per l'isoforma MAO_B, enzima affine alla dopamina, motivo per il quale trova impiego nel trattamento del morbo di Parkinson. Questa molecola ha un triplo legame con il quale effettua un attacco nucleofilo sul FADH₂, impedendogli di essere rigenerato nella forma ossidata. Il meccanismo con il quale la Selegilina lega irreversibilmente le MAO può essere riassunto in tre punti:

1. ossidazione della Selegilina per trasferimento di un atomo di idrogeno all'atomo di azoto in posizione 1 della flavina, che riarrangiando fa in modo che l'atomo di azoto in posizione 5 attacchi il triplo legame (figura 24);
2. attacco nucleofilo secondo la reazione di Michael del FADH⁻ alla Selegilina ossidata, con formazione di un intermedio allenico (figura 25);
3. protonazione e riarrangiamento dell'intermedio allenico che blocca irreversibilmente l'enzima (figura 26).

1. Ossidazione della selegilina*Figura 24 - MAO: meccanismo di inibizione irreversibile*

2. Attacco nucleofilo secondo Michael del FADH⁺ alla selegilina ossidata con formazione di un intermedio allenico

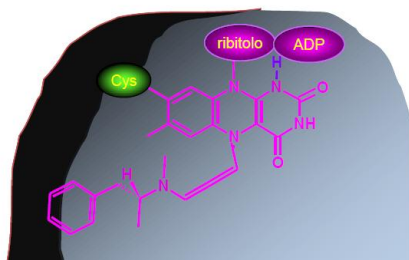


Figura 25 - MAO: meccanismo di inibizione

3. Protonazione e riarrangiamento dell'intermedio allenico. L'enzima è inibito irreversibilmente.

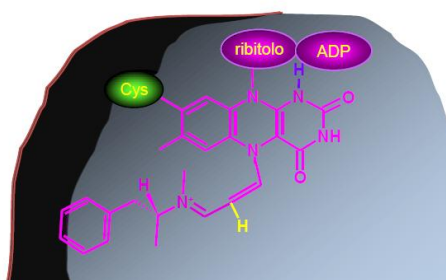


Figura 26 - MAO: meccanismo di inibizione

L'effetto psicostimolante della Selegilina deriva dalla formazione di metaboliti attivi come anfetamina.

Infine, sono stati sintetizzati anche inibitori reversibili selettivi per l'isoforma MAO-A quali la **Meclobemide**, le **Brofaromina** e il **Toloxatone** (figura 27). L'utilizzo di questi farmaci non ebbe grande successo per l'avvento degli inibitori selettivi per la ricaptazione della serotonina.

III Generazione - Reversibili Selettivi MAO-A

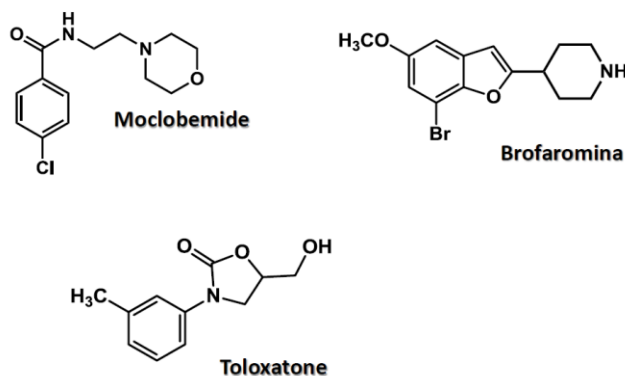


Figura 27 - Inibitori monoaminoossidasi (iMAOs)

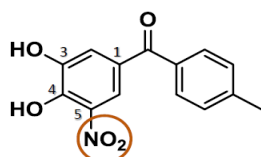
b) Inibitori delle catetecol-O-metil-transferasi

L'enzima catetecol-O-metil-transferasi (COMT) metabolizza le catecolammine, metilandole sul gruppo ossidrilico (-OH), indipendentemente dalla posizione in cui esso si trova, grazie alla presenza della S-adenosilmetionina, che funge da cofattore. Il trasferimento del gruppo metile (-CH₃) sul gruppo ossidrilico (-OH) avviene tanto più facilmente quanto più è basico l'ossigeno. Di conseguenza, i gruppi che incrementano la basicità della base di Lewis (-OH), cioè che aumentano la disponibilità del doppietto elettronico dell'ossigeno, facilitano la reazione. Viceversa, i gruppi che ne diminuiscono la basicità, la rallentano.

Gli inibitori delle COMT sono il **Tolcapone** e l'**Entacapone** (figura 28).

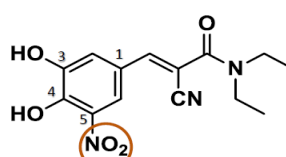
COMT: Catecol-O-Metil-Transferasi

- Degradano le catecolammine metilandole sul gruppo ossidrilico
- Utilizzano S-adenosilmetionina come cofattore



Tolcapone

- Azione centrale e periferica
- Ritirato dal commercio perché epatotossico



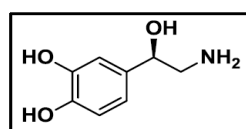
Entacapone

- Soltanto azione periferica

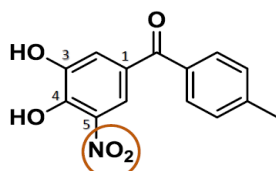
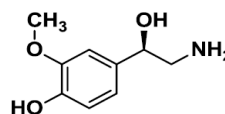
↑ concentrazione di NA nel vallo sinaptico

Figura 28 - Inibitori delle COMT

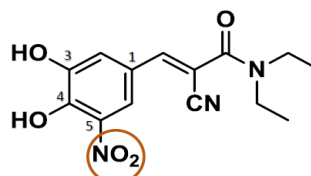
Entrambe le molecole hanno il gruppo nitro (-NO₂) in posizione 5, che esercita un effetto disattivante sulle posizioni *orto* e *para* dell'anello aromatico. In altre parole, il gruppo nitro (-NO₂) diminuisce la basicità delle basi di Lewis (-OH), legate allo stesso anello aromatico. Finché le COMT interagiscono con l'Entacapone o il Tolcapone, le ammine biogene non sono metilate sugli atomi di ossigeno catecolici e si ha una maggiore disponibilità di queste nel vallo sinaptico (figura 29).



Noradrenalina



Tolcapone



Entacapone

COMT: Catecolo O-MetilTransferasi

Figura 29 - Inibitori delle COMT

c) Antidepressivi Triciclici

Gli antidepressivi triciclici agiscono inibendo la ricaptazione delle ammine biogene nel piede presinaptico. Come si è già accennato, circa l'80% delle ammine biogene rilasciate, è ricaptata al fine di preservare il neurone presinaptico dal dispendio di energia indotto dalla sintesi di nuovi neurotrasmettitori. I siti di ricaptazione sono posti in maniera tale da agganciare l'ammina biogena tramite una proteina ricaptatrice, omologa per noradrenalina, dopamina e serotonina. Il ricaptatore, una volta legata l'ammina biogena, cambia di conformazione e la internalizza (figura 30).

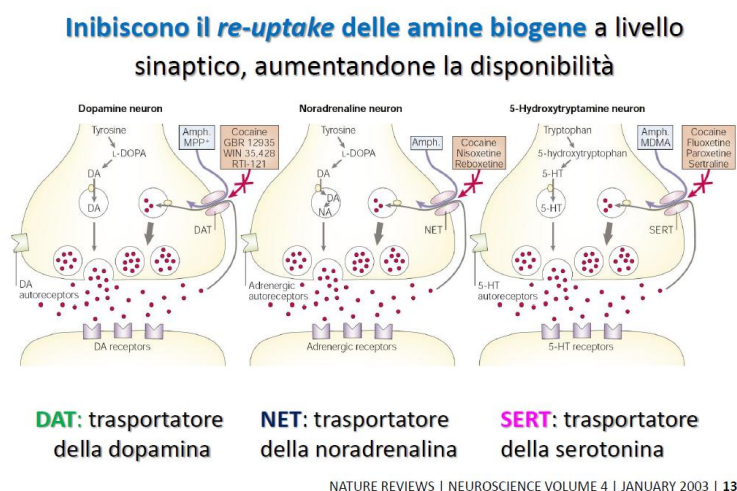


Figura 30 - Antidepressivi triciclici (timolettici)

Gli antidepressivi triciclici bloccano la proteina trasportatrice facendo interagire la sua funzione carbossilica (-COOH) con un atomo di azoto protonato. Questi farmaci limitano il cambio conformazionale del ricaptatore poiché caratterizzati da un forte ingombro sterico. Gli antidepressivi triciclici, a differenza delle precedenti classi di farmaci, inducono un notevole aumento delle ammine biogene nel vallo sinaptico. Queste molecole non sono selettive perché bloccano indistintamente il *re-uptake* di noradrenalina, dopamina e serotonina.

Appartengono a questa classe l'**Imipramina**, l'**Amitriptilina**, la **Nortriptilina**, la **Clomipramina**, la **Desipramina**, la **Doxepina**, la **Dosulepina**, la **Trimipramina**, la **Maprotilina**, il **Melitracene**, l'**Amoxapina**, l'**Opipramolo** e la **Lofepramina** (figure 31, 32 e 33).

- Progettati come analoghi delle fenotiazine per ottenere composti ad attività antiistaminica, sedativa, analgesica e antiparkinsoniana
- L'**Imipramina**, durante le prove cliniche, mostrò di non essere in grado di calmare pazienti psicotici, ma di avere un effetto positivo sui pazienti depressi

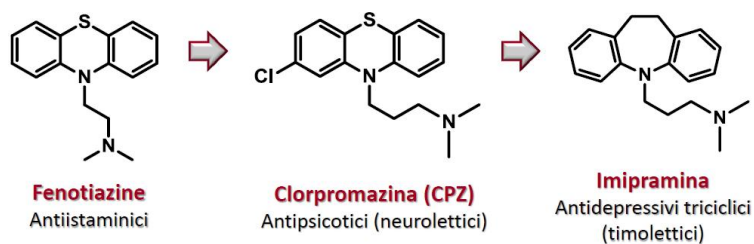


Figura 31 - Antidepressivi triciclici

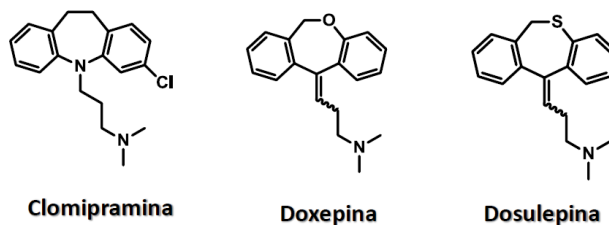
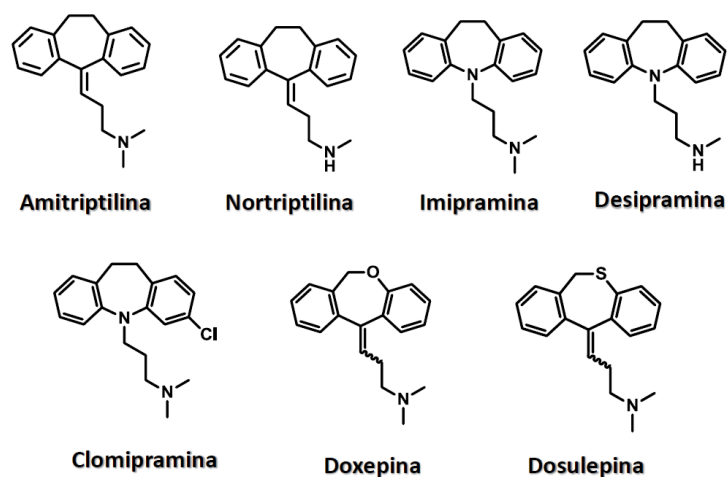


Figura 32 - Antidepressivi triciclici

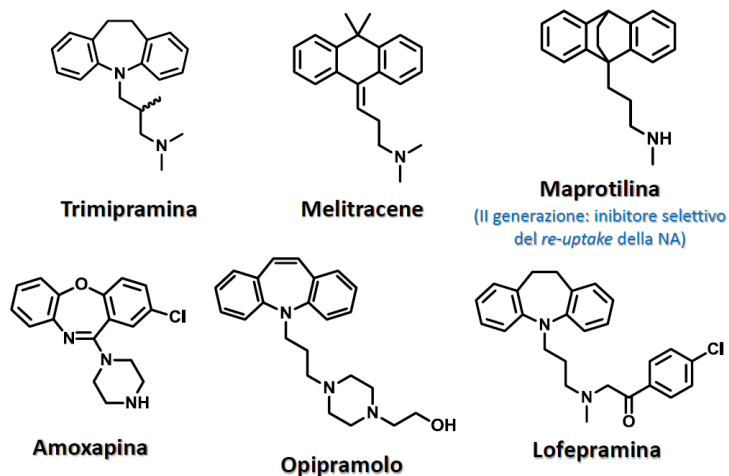


Figura 33 - Antidepressivi triciclici

Gli antidepressivi sono molecole scoperte casualmente dopo che l'evidenza clinica dimostrò il miglioramento del tono dell'umore da parte di numerosi neurolettici. Da un punto di vista strutturale ciò si tradusse in un passaggio da sostanze tricicliche di tipo 6-6-6 a sostanze tricicliche di tipo 6-7-6 (figura 34).

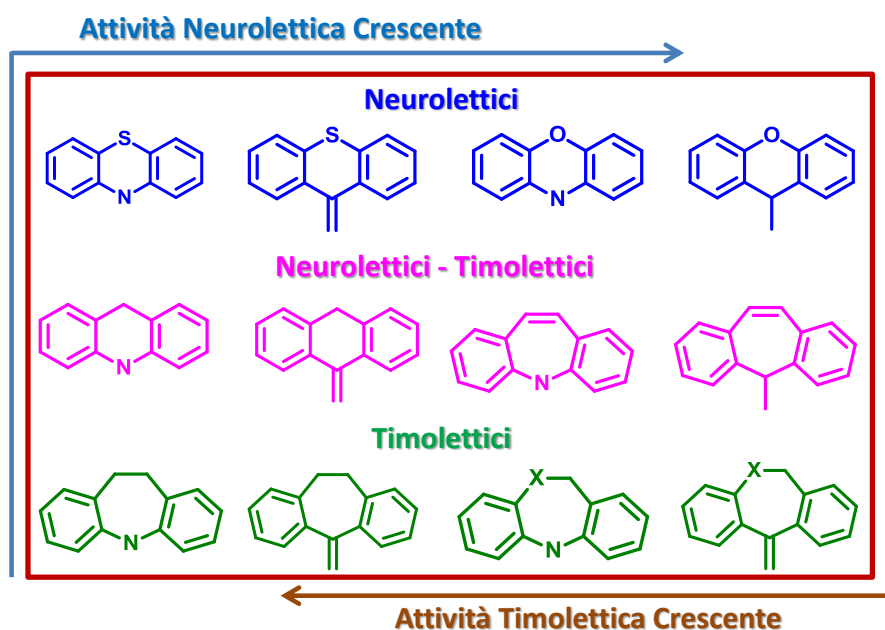


Figura 34 - Sostanze psicoattive a struttura ciclica

I derivati timolettici non agiscono da antagonisti recettoriali: l'anello a sette termini permette infatti al sistema triciclico di non subire un ripiegamento come quello delle Fenotiazine poiché possiede una struttura più planare con angoli di legame di 55° e 65° (figura 35).

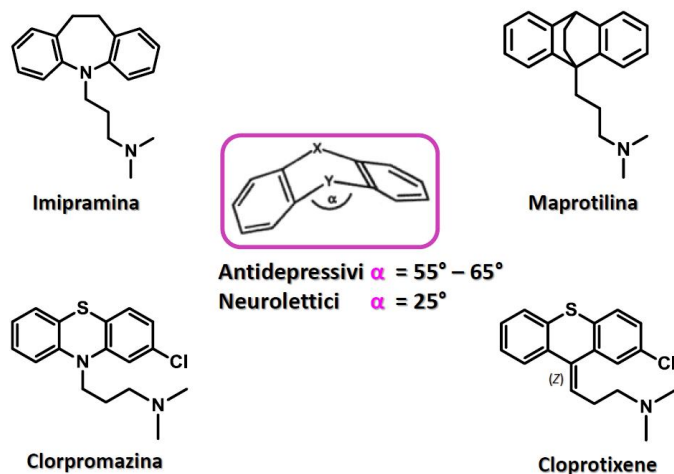


Figura 35 - Differenza della struttura anellare tra gli antidepressivi e i neurolettici

Le relazioni struttura-attività (SAR) degli antidepressivi triciclici sono schematizzate nella figura 36.

- Sono essenziali tre cicli condensati (a 6, 7, 6 termini) legati ad una catena laterale basica
- E' essenziale per l'attività antidepressiva che i due nuclei esterni (aromatici) non siano complanari: \uparrow scostamento dell'angolo diedro (α) da $180^\circ \rightarrow \uparrow$ attività
- La sostituzione sugli anelli aromatici riduce l'attività
- La ramificazione della catena non modifica sensibilmente l'attività; variazioni nella sua lunghezza provocano diminuzione di attività
- Ammine primarie ($-\text{NH}_2$) hanno attività simile alle terziarie ($-\text{NMe}_2$); le ammine secondarie ($-\text{NHMe}$) sono più potenti
- L'introduzione di gruppi alchilici più ingombranti del metile sul gruppo amminico annulla l'attività
- Una catena laterale piperazinica potenzia la componente sedativa centrale

Figura 36 - Antidepressivi tricyclici: SARs

I diversi profili farmacodinamici relazionati ai valori della K_i sono riassunti nella figura 37.

Farmaco	Profilo di binding (Affinità: K_i , nM)					
	Inibizione del re-uptake		Antagonismo recettoriale post-sinaptico			
	5-HT	NA	H_1	α_1	M	5-HT _{2A}
imipramina	7	70	40	32	46	80
clomipramina	0.14	54	15	32	25	35
amitriptilina	20	50	1	27	18	29
desipramina	18	0.83	110	100	100	280
nortriptilina	100	10	6.3	55	37	44
doxepina	68	30	0.24	24	83	25

British Journal of Pharmacology, **2007**, 151, 737–748.

Figura 37 - Antidepressivi tricyclici: SARs: proprietà farmacodinamiche

In base ai valori della K_i di questi farmaci è possibile stabilire verso quale ricaptatore sono maggiormente affini. È importante ricordare che l'aumento della dopamina nel circuito della gratificazione, indotto da queste molecole, crea una dipendenza da antidepressivi (figura 38). Inoltre, l'incremento del suddetto mediatore lungo la via fronto-cortico-mesencefalica provoca stati psicotici. Pertanto, è importante il raggiungimento della selettività verso specifici ricaptatori: per esempio, l'Imipramina è 10 volte più selettiva per il ricaptatore della serotonina rispetto a quello della noradrenalina; la Clomipramina è addirittura più selettiva dell'Imipramina verso la serotonina rispetto alla noradrenalina; la Nortriptilina si lega meglio al trasportatore della noradrenalina che a quello della serotonina.

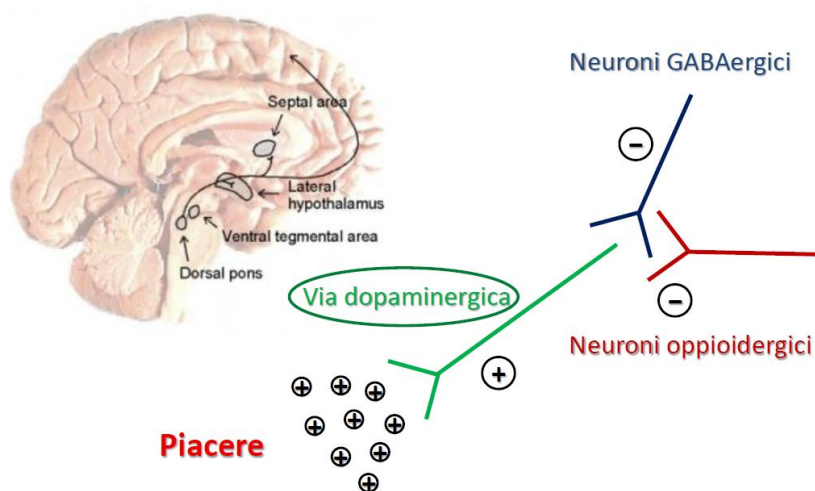


Figura 38 - Antidepressivi triciclici: circuito della gratificazione

Le classi di farmaci sintetizzate successivamente agli antidepressivi di I generazione possiedono selettività verso le vie neuronali di tipo serotoninergico piuttosto che verso le vie neuronali di tipo dopaminergico e noradrenergico. Tale selettività è probabilmente da ricercarsi nelle zone adiacenti al gruppo carbossilico ($-\text{COOH}$) del trasportatore che lega l'atomo di azoto protonato dell'ammina.

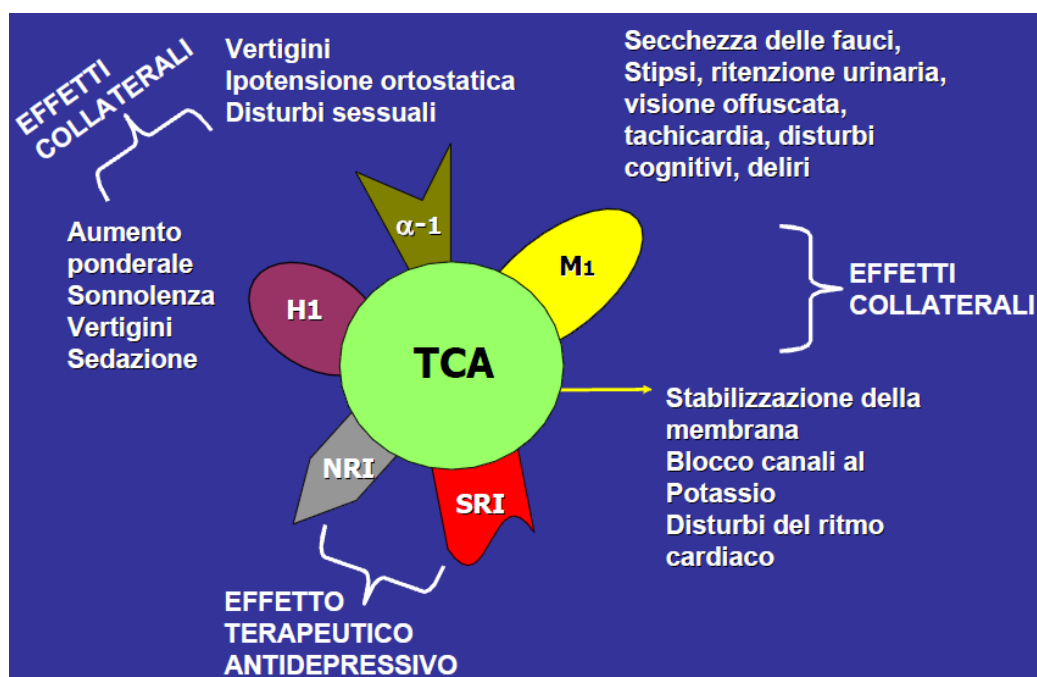


Figura 39 - Effetti collaterali degli antidepressivi triciclici

20.5 ANTIDEPRESSIVI DI II GENERAZIONE

Gli antidepressivi di II generazione comprendono le seguenti classi di farmaci:

- Inibitori del riassorbimento della serotonina e noradrenalina (SNARIs)
- Inibitori del riassorbimento della noradrenalina (NARIs)
- Inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina (SSRIs)

d. Antidepressivi adrenergici e serotoninergici specifici (NASSAs)

e. Inibitori del riassorbimento della dopamina e noradrenalina (NADRIs)

Gli antidepressivi di II generazione sono detti atipici in relazione alla loro struttura molecolare eterogenea mentre, come si è visto, la struttura di quelli di I generazione è triciclica. Questa tipologia di antidepressivi è stata sviluppata per avere a disposizione farmaci maneggevoli, ad azione più rapida, con minori effetti collaterali e in grado di migliorare il tono dell'umore in pazienti che non ottenevano benefici da quelli di I generazione.

a) Inibitori del riassorbimento della serotonina e della noradrenalina (SNARIs)

Gli inibitori del riassorbimento della serotonina e noradrenalina (SNARIs) sono farmaci che agiscono inibendo selettivamente la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina. A questa classe di farmaci appartengono la **Venlafaxina** e il **Duloxetina** che hanno un'attività sinergica se somministrati con alcuni precursori della noradrenalina, come, per esempio, la **Droxicodopa** (figura 40).

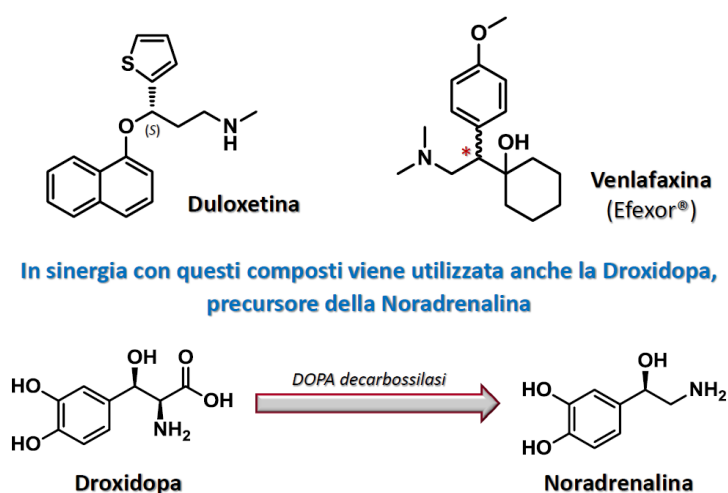


Figura 40 - SNARIs: inibitori del re-uptake di 5-HT e NA

b) Inibitori del riassorbimento della noradrenalina (NARIs)

Gli inibitori del *re-uptake* della noradrenalina (NARIs) sono farmaci che agiscono inibendo selettivamente la ricaptazione di noradrenalina. A questa classe di farmaci appartengono il **Talopram**, la **Nisoxetina**, l'**Atomoxetina**, la **Reboxetina** e la **Viloxazina** (figura 41). Da un punto di vista chimico, i NARIs sono dotati, a causa dell'assenza dell'anello triciclico, di maggiore flessibilità rispetto agli antidepressivi di I generazione. Inoltre, hanno degli atomi di ossigeno posti a una distanza dall'azoto tale da mimare il gruppo ossidrilico (-OH) della noradrenalina che garantisce la selettività verso il ricaptatore di questa ammina; un aspetto altrettanto importante è la presenza di un sostituito sul fenile in posizione orto, il quale, rispetto al Talopram, disciplina la flessibilità di questi anelli aromatici e migliora l'interazione con il sito del ricaptatore (NET).

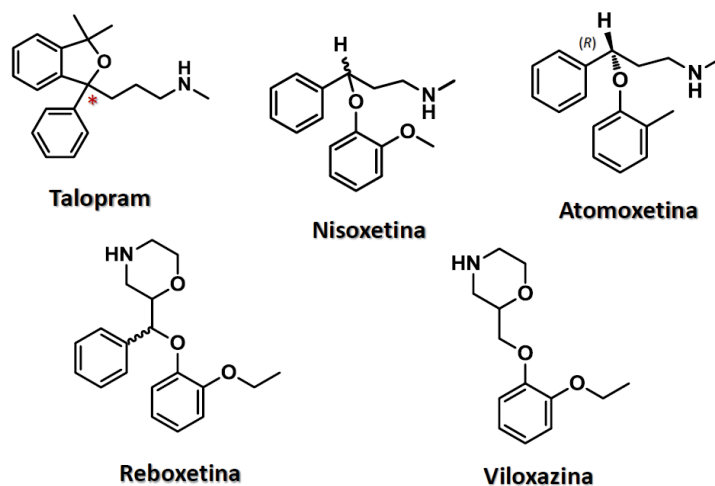


Figura 41 - NARIs: inibitori del re-uptake della NA

c) Inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina (SSRIs)

Gli inibitori selettivi del *re-uptake* della serotonina (SSRIs) sono farmaci che agiscono inibendo selettivamente la ricaptazione della serotonina. La loro valenza terapeutica è dimostrata da numerose evidenze scientifiche che provano quanto la serotonina abbia un ruolo cardine nella patologia depressiva (figure 42 e 43).

Ruolo della serotonina (5-HT) nella depressione. Evidenze:

- Gli ADT inibiscono il *re-uptake* della 5-HT
- La concentrazione di 5-HT e 5-HIAA (Acido 5-idrossiindolacetico) è minore nel romboencefalo di pazienti suicidi
- La concentrazione di 5-HT e 5-HIAA è minore nel fluido cerebrospinale di pazienti depressi
- Il trattamento con triptofano ha azione antidepressiva



**Ricerca di inibitori selettivi del reuptake della serotonina
(SSRIs, Serotonine Selective Reuptake Inhibitors)**

Figura 42 - Antidepressivi di seconda generazione: SRI (inibitori selettivi del re-uptake)

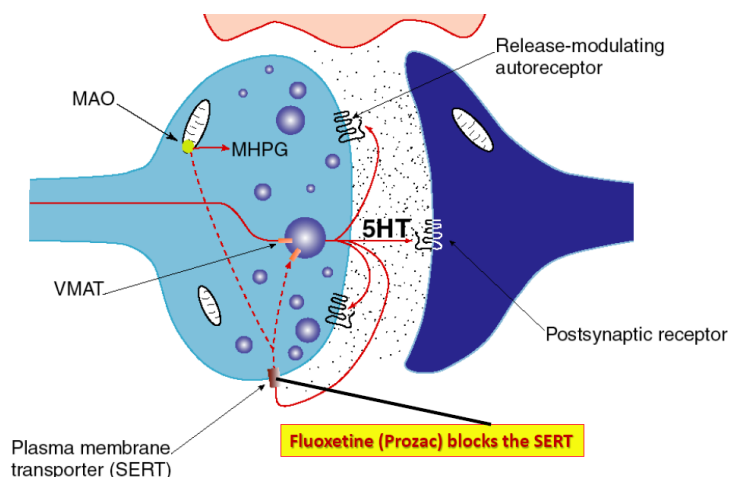


Figura 43 - SSRI: inibitori del re-uptake di 5-HT

A questa classe di farmaci appartengono la **Fluoxetina**, la **Paroxetina**, l'**Escitalopram**, il **Citalopram**, la **Sertralina**, la **Fluvoxamina** e la **Zimeldina** (figura 44).

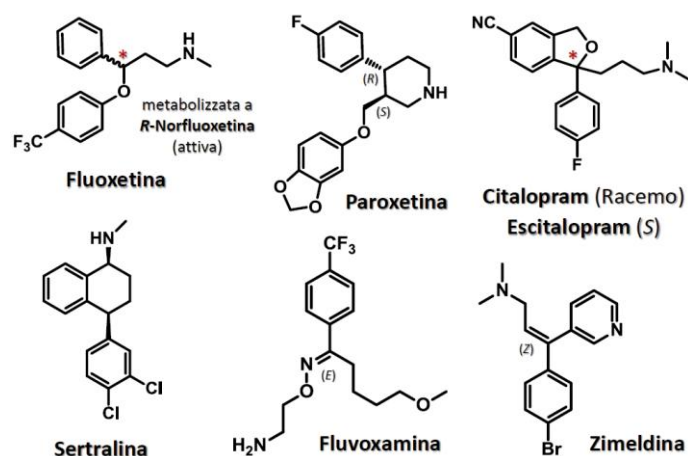


Figura 44 - SSRI: inibitori del re-uptake di 5-HT

La Fluoxetina è stato il primo SSRI a essere sintetizzato e fu sviluppato a partire dalla Difenidramina (un antistaminico non triciclico) (figura 45). Questa molecola è un profarmaco in quanto il suo metabolita attivo è la R-Norfluoxetina. Tale farmaco è conosciuto anche come *pillola della felicità*, in quanto migliora significativamente il tono dell'umore. La Fluoxetina possiede un gruppo $-CF_3$ (in posizione para sull'anello fenossilico) che ha il compito sia di incrementare la lipofilia per migliorare l'attraversamento della Barriera Emato Encefalica (BEE), sia di direzionarne la selettività. La selettività è di circa cento volte maggiore per il trasportatore della serotonina rispetto a quello della noradrenalina (figura 47). La compartimentalizzazione del farmaco nel SNC è un aspetto primario in quanto, se l'aumento di serotonina avviene a livello cardiaco, si determina un ispessimento delle valvole cardiache; se avviene a livello dei polmoni, si determina un'ipertensione polmonare. Infine, è necessario ricordare che la Fluoxetina ha una biodisponibilità orale del 70% e un legame con le proteine plasmatiche del 95% che consente un'emivita plasmatica fino a quattro giorni.

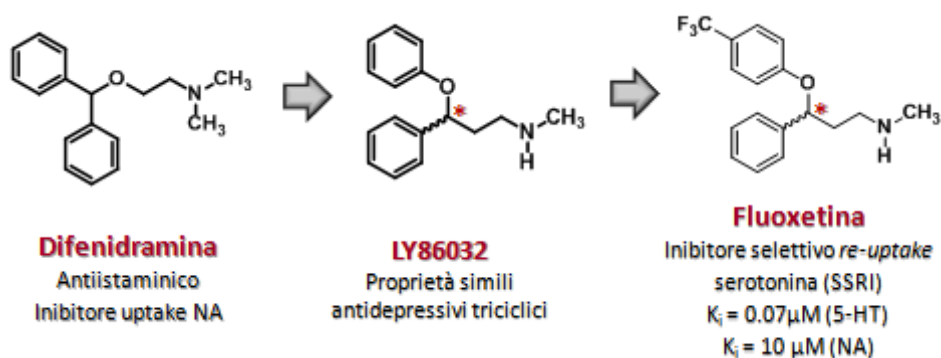


Figura 45 - SSRI: sviluppo della Fluoxetina

La Paroxetina ha un eterociclo con due atomi di ossigeno che mimano i gruppi ossidrilici (-OH) presenti sugli anelli aromatici delle ammine biogene e una porzione propilamminica evidenziabile nell'anello piperidinico. La Paroxetina possiede due centri chirali vincolati dalla struttura ciclica ed è, pertanto, un molecola dotata di una specifica geometria. Analogamente, la Sertralina possiede due atomi di cloro che mimano i gruppi ossidrilici (-OH) catecolici, mentre l'atomo di azoto protonabile lega il ricaptatore, mentre l'ingombro sterico è responsabile del blocco. Nella Zimeldina, sviluppata a partire dalla Ferinamina (un antistaminico), vi è un doppio legame la cui configurazione attiva è data dall'isomero Z. Le caratteristiche strutturali minime, associate al reuptake della serotonina sono tutte riassumibili nelle distanze che intercorrono tra un anello aromatico, una catena carboniosa o ossicarboniosa di quattro termini e una funzione azotata basica. Il Citalopram è stato sviluppato, invece, a partire dal Talopram e tale modifica ha implementato la selettività verso l'inibizione del reuptake della serotonina, grazie all'introduzione di un sostituito in para come il fluoro e di un metile ulteriore sull'azoto protonabile (figura 46).

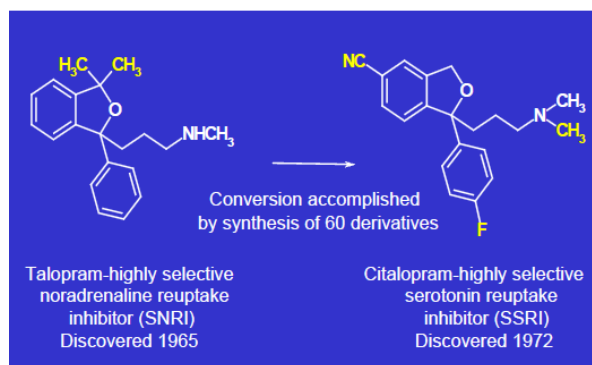


Figura 46 - Sviluppo del Citalopram

Nella Sertralina, in passato usata come anoressizzante, sono evidenti le distanze farmacoforiche che l'accomunano a molecole come il Citalopram. In particolare, la distanza tra l'azoto e gli anelli nella Sertralina risulta essere più breve, ma l'organizzazione tridimensionale nello spazio permette a questa molecola, analogamente al Citalopram, di legarsi efficacemente a un residuo amminoacidico del trasportatore indicato nella figura 47 con la sigla SP (vale a dire "Site Point").

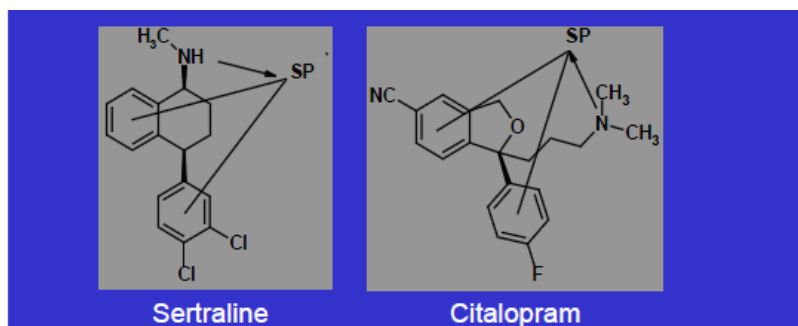


Figura 47 - Distanze farmacoforiche della Sertralina e del Citalopram

Confrontando le concentrazioni che inibiscono il 50% dei ricaptatori (IC_{50}) dei triciclici e degli SSRI, si nota come questi ultimi siano notevolmente selettivi verso la proteina ricaptatrice della serotonina (si veda figura 48).

Composto	IC_{50} (μM)			Selettività	
	5-HT	NA	DA	NA/5-HT	DA/5-HT
Sertralina	0.058	1.2	1.1	21.0	19.0
Fluvoxamina	0.54	1.9	45.0	3.5	83.0
Zimeldina	4.5	12.0	43.0	2.7	9.6
Norzimeldina	0.45	0.36	21.0	0.8	47.0
Fluoxetina	0.27	0.74	12.0	2.7	44.0
Clomipramina	0.099	0.11	8.1	1.1	82.0
Imipramina	0.81	0.066	20.0	0.081	25.0
Desipramina	3.4	0.0056	21.0	0.0016	6.2
Amitriptilina	1.2	0.13	13.0	0.11	11.0
Nortriptilina	1.7	0.025	11.0	0.0014	6.5
Paroxetina	0.0011	0.35	----	35.0	----

Thomas, B. et al. *Psicopharmacology*, 1987, 93, 193.

Figura 48 - Triciclici vs SSRI: proprietà farmacodinamiche

Tuttavia, questi farmaci non risultano efficaci in tutti i pazienti depressi e sono causa di numerosi effetti collaterali, dovuti all'incremento di serotonina a livello periferico, quali nervosismo e agitazione, complicanze gastrointestinali, aumento di peso e disfunzioni sessuali (figura 49).

Effetti collaterali

- Anoressia, nausea, disturbi gastrointestinali
- Disfunzioni sessuali
- Insonnia e irrequietezza
- Sindrome serotoninergica, se associati ad I-MAO

} per stimolazione recettori 5-HT₃

} per stimolazione recettori 5-HT_{2C}

Figura 49 - Effetti collaterali degli SSRI

d) Antidepressivi adrenergici e serotoninergici specifici (NASSAs)

Gli Antidepressivi adrenergici e serotoninergici specifici (NASSAs) sono farmaci che agiscono potenziando selettivamente la via noradrenergica o la via serotoninergica. A questa classe di

farmaci appartengono la **Mianserina**, la **Mirtazapina**, il **Trazodone** e l'**Oxitriptano** (figure 50 e 52).

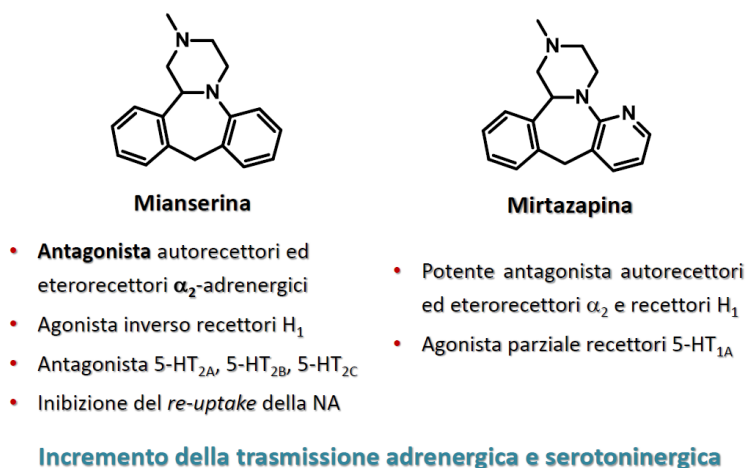


Figura 50 - Adrenergici e serotoninergici specifici

La Mianserina e la Mirtazapina sono antagonisti degli autocettori pre-sinaptici α_2 della noradrenalina. Tali autocettori, inoltre, hanno anche un ruolo eterocettoriale sulle sinapsi serotoninergiche e, una volta occupati, promuovono il rilascio di una maggiore quantità di noradrenalina. Queste due molecole agiscono da antagonisti dei recettori post-sinaptici serotoninergici 5HT₂ e 5 HT₃ e da agonisti parziali sui recettori 5-HT_{1A}. Questi ultimi, in zone come ippocampo e amigdala sono localizzati a livello post-sinaptico (figura 51).

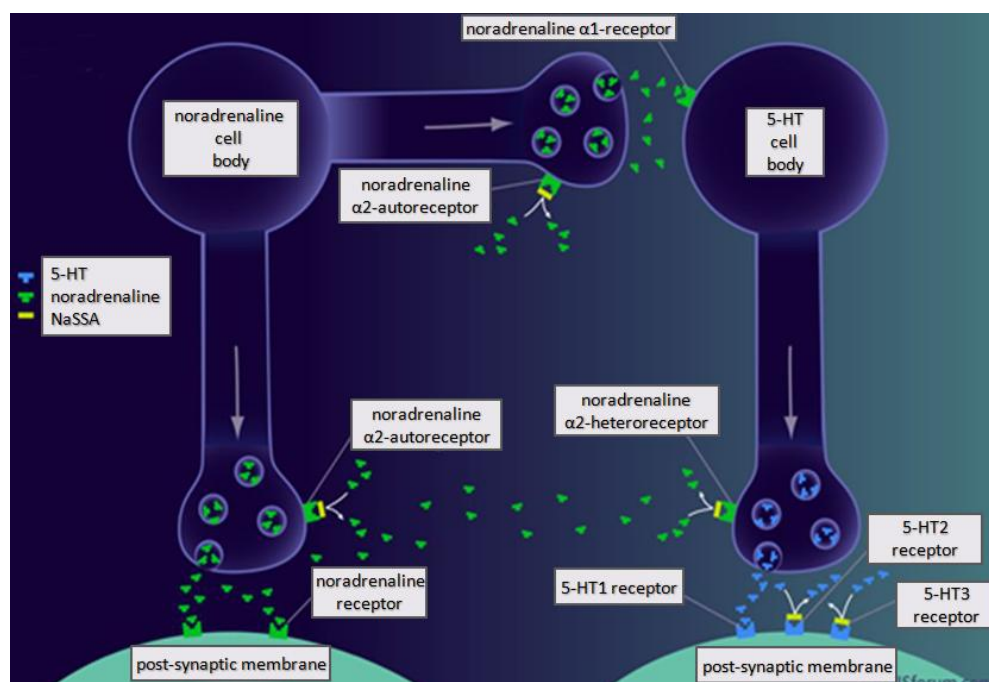
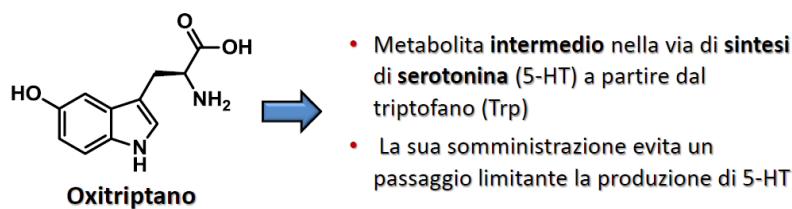


Figura 51 - Meccanismo della Mirtazapina e della Mianserina



Agenti Serotonergici

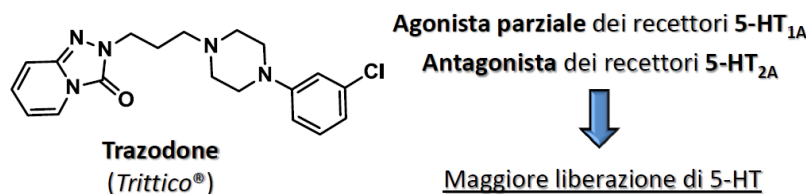


Figura 52 - Altri farmaci antidepressivi: precursori della serotonina

L'Oxitriptano (figura 52) è un precursore della serotonina, che per decarbossilazione diventa l'ammina biogena. L'assorbimento intestinale di questo farmaco è limitato alla sensibilità che il trasportatore per gli amminoacidi aromatici ha verso di esso. Infatti, l'Oxitriptano, alla prima somministrazione, è assorbito in quota maggiore rispetto agli altri amminoacidi aromatici perché è presente in elevata concentrazione nel lume intestinale. Del resto, questo farmaco è assorbito in misura minore quando l'organismo avverte un eccesso di Oxitriptano nel sangue e la carenza di altri amminoacidi aromatici, quali fenilalanina, tirosina e triptofano. La somministrazione di questo farmaco riesce a sopperire sia alla minore produzione di serotonina sia al fenomeno della down regulation. Il Trazodone, essendo un agonista parziale dei recettori 5-HT_{1A} e un antagonista dei recettori 5-HT_{2A}, determina una maggiore liberazione di serotonina. Come si può osservare nella figura 52, l'anello aromatico recante l'atomo di cloro dell'azoto protonabile mima la serotonina, mentre il sistema eterociclico serve a conferire alla molecola la lipofilia necessaria per agire a livello centrale. Altri farmaci, utilizzabili nel trattamento di forme di depressione minore, sono il **Buspirone** e il **Gepirone**, i quali intervengono in particolare come ansiolitici (figura 53).

Agenti Serotonergici

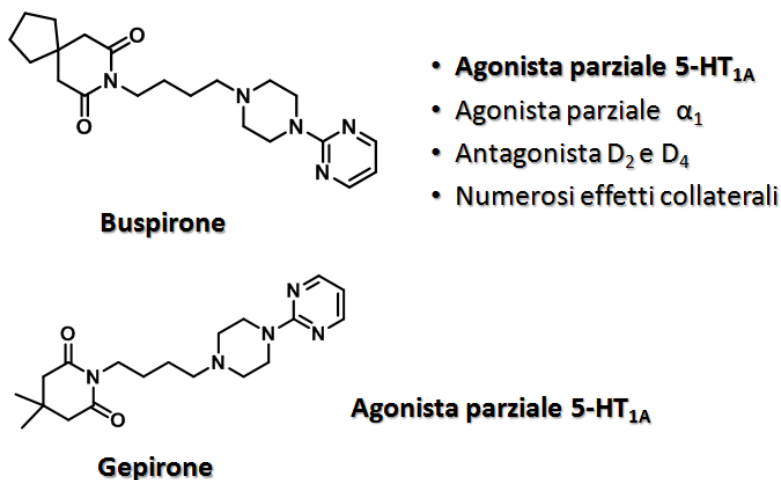


Figura 53 - Farmaci antidepressivi-ansiolitici: agenti serotonergici

e) Inibitori del riassorbimento della dopamina e noradrenalina (NADRIs)

Questa tipologia di antidepressivi è di recente introduzione e agiscono contemporaneamente sul neurotrasmettitore della noradrenalina e della dopamina. Gli NADRIs sviluppano minori effetti collaterali rispetto ad altri tipi di antidepressivi, ma, non influenzando i livelli della serotonina, la loro azione antidepressiva è meno marcata. Fa parte di questa classe il **Bupropione** (figura 54), un composto della famiglia dei Catinoni che dal 2006 è adoperato per il trattamento dei disordini umorali stagionali; inoltre, dal 1997 è anche utilizzato come supporto nella terapia per interrompere la dipendenza dal fumo.

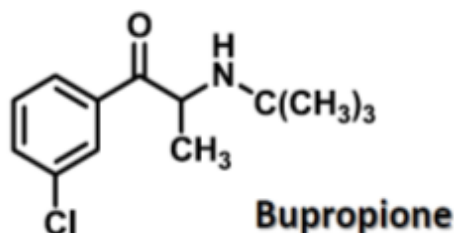


Figura 54 - Bupropione

Nella figura 55 sono sintetizzati gli effetti collaterali dei farmaci antidepressivi di I e II generazione.

- 1. Effetti Antimuscarinici** (composti triciclici)
Secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, visione offuscata, disturbi cognitivi, peggioramento della discinesia tardiva, tachicardia
- 2. Blocco dei recettori H1** (composti triciclici)
Sedazione, disturbi cognitivi, cadute
- 3. Blocco dei recettori α_1 -adrenergici** (composti triciclici)
Ipotensione posturale, problemi eiaculatori
- 4. Inibizione della ricaptazione di 5-HT** (SSRIs)
Nausea, diarrea, riduzione dell'appetito, acatisia, anorgasmia, sindrome serotoninergica
- 5. Blocco dei recettori per la 5-HT** (composti triciclici e mianserina)
Aumento ponderale
- 6. Stabilizzazione della membrana** (composti triciclici)
Disritmia cardiaca, extrasistole
- 7. Effetti complessi** (composti triciclici)
Tremore, sudorazione, miocloni, epilessia, disturbo bipolare *rapid cycling*

Figura 55 - Principali effetti collaterali

20.6 I SALI DI LITIO

Nella figura 56 è riportato l'effetto dei sali di litio nella cura dei disturbi bipolari. Questi sali, già studiati nel capitolo dei farmaci antipsicotici, sono utili nel trattamento stabilizzante dell'umore, poiché intervengono su alcuni meccanismi cellulari a carico del rilascio di neurotrasmettitori; o diminuiscono la funzionalità delle protein-chinasi; o interferiscono con l'attività delle proteina G.

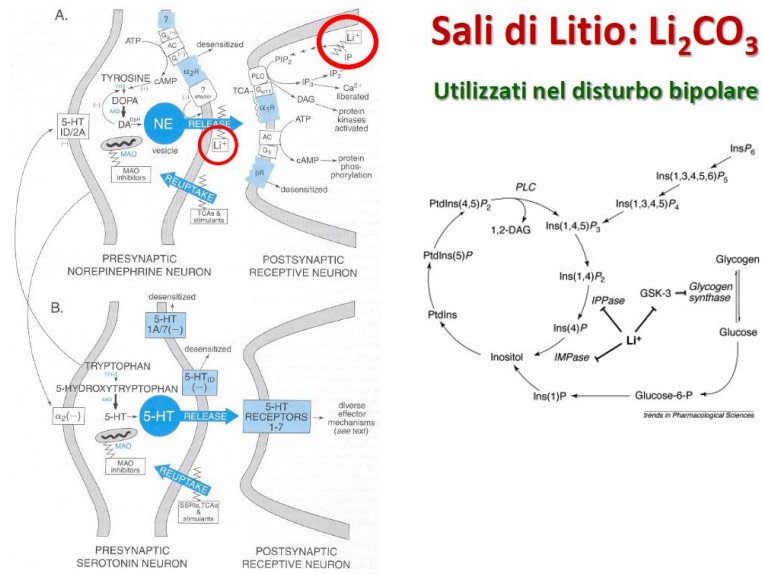
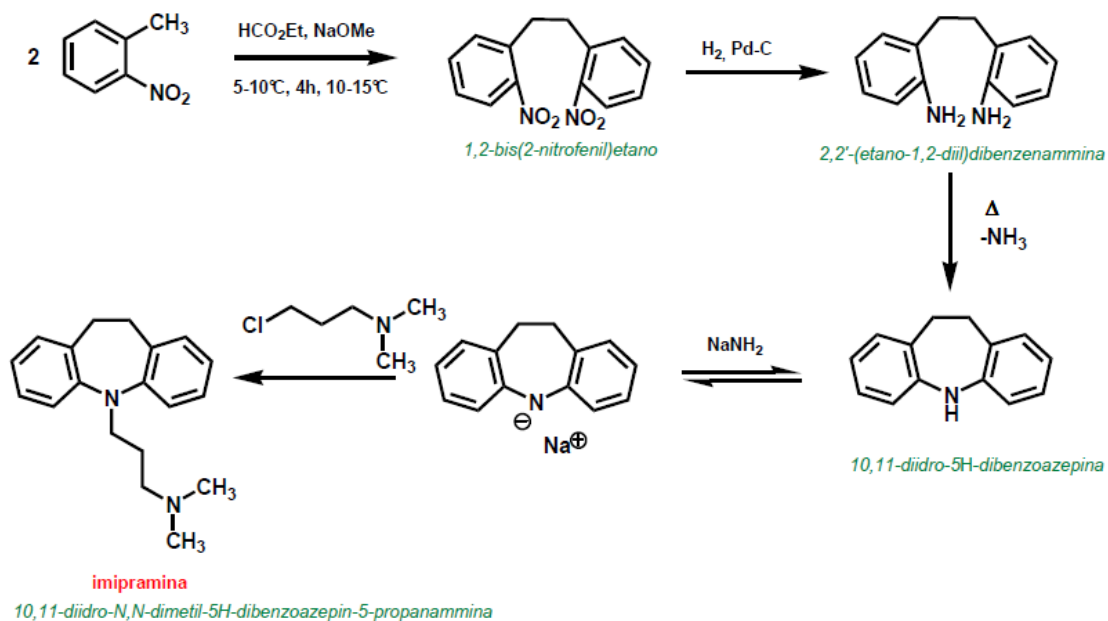


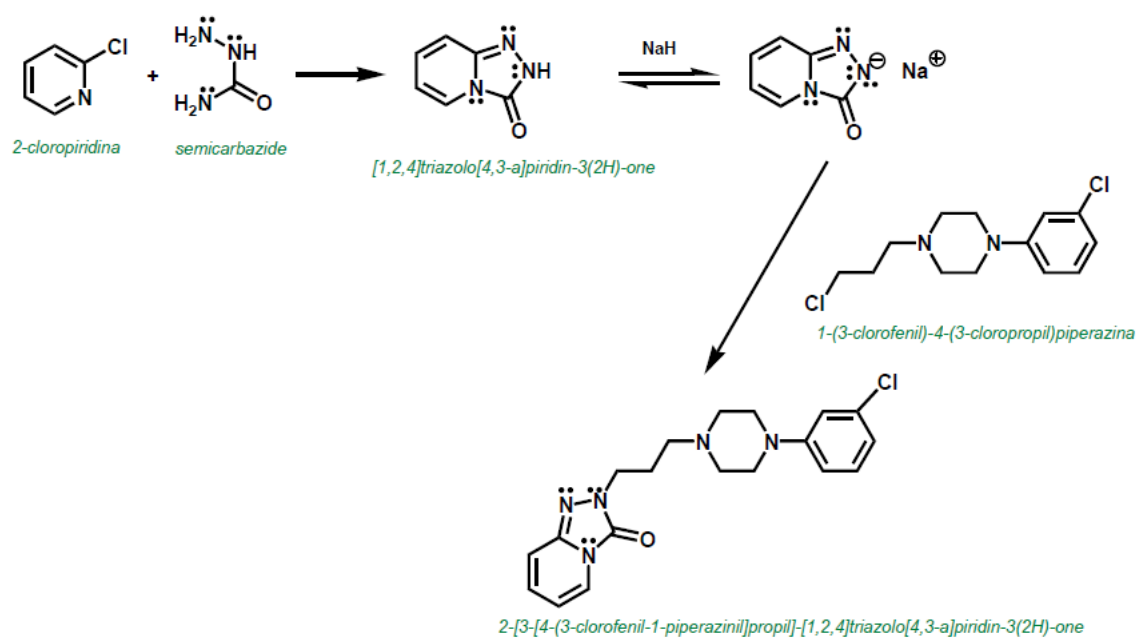
Figura 56 - Sali di litio: Li_2CO_3 utilizzati nel disturbo bipolare

IMIPRAMINA



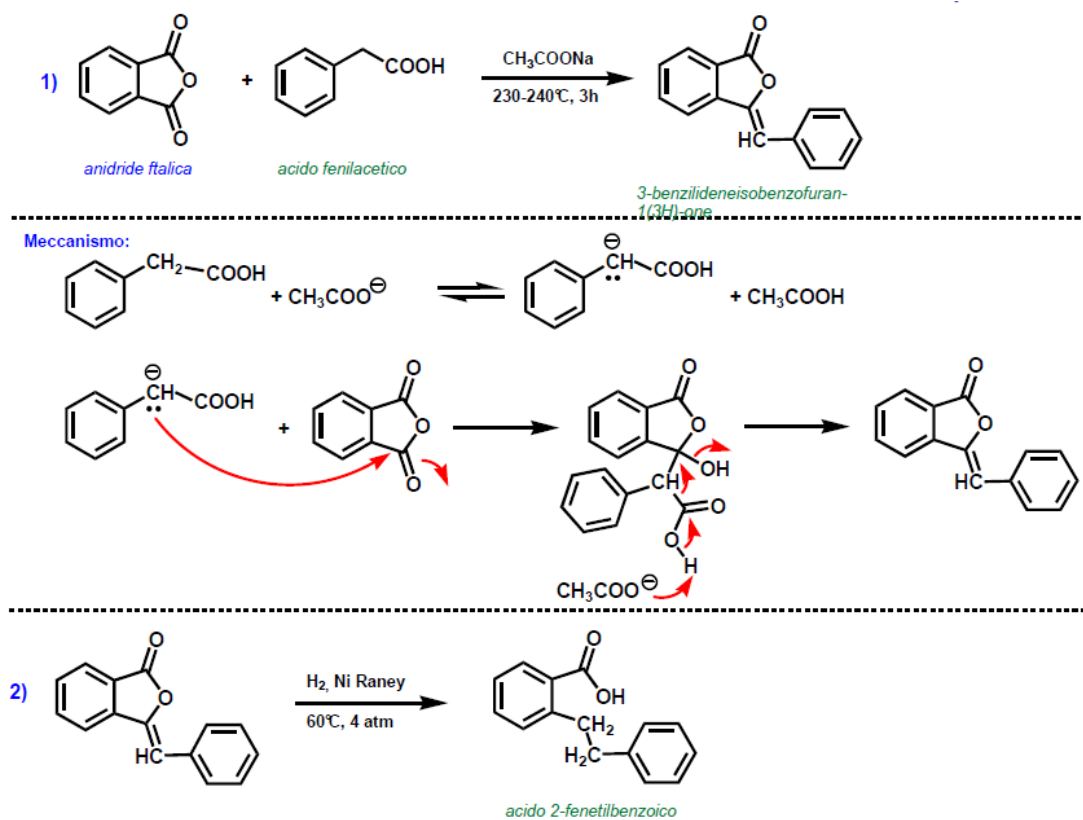
ANNOTAZIONI

TRAZODONE



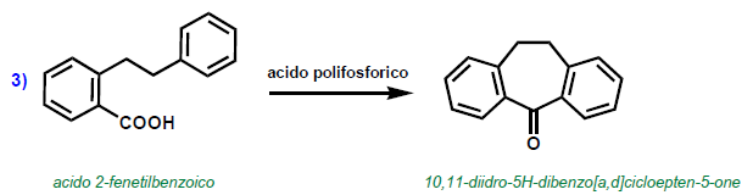
ANNOTAZIONI

AMITRIPTILINA

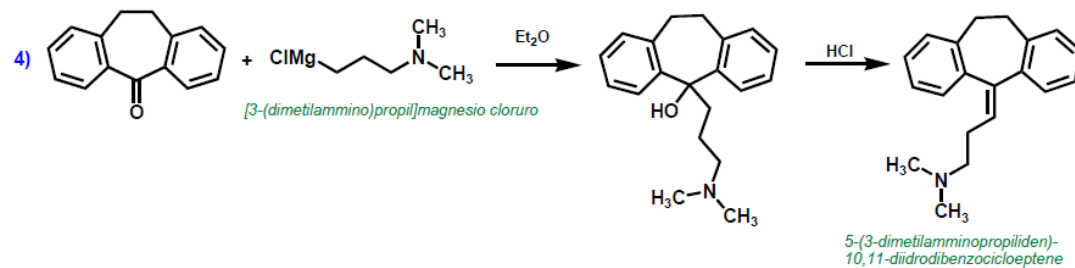
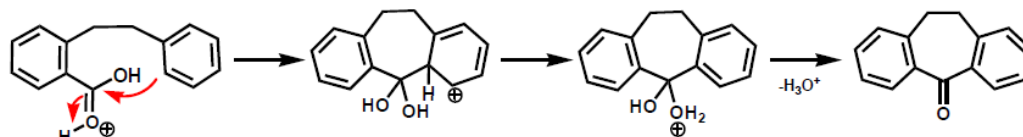


ANNOTAZIONI

AMITRIPTILINA

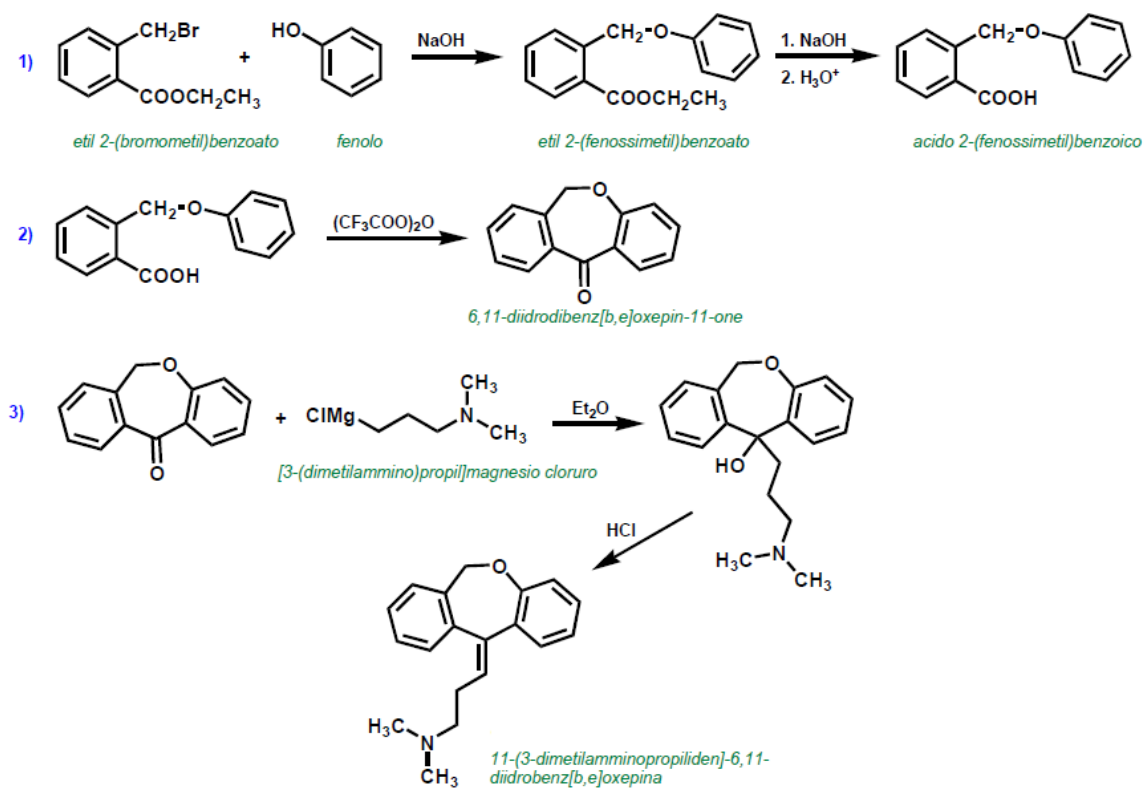


Meccanismo:



ANNOTAZIONI

DOXEPINA



ANNOTAZIONI

Capitolo Ventunesimo

Antiparkinsoniani

PUNTI CHIAVE

- ✓ Il morbo di Parkinson è una malattia neurodegenerativa cronica causata dalla distruzione selettiva e progressiva dei neuroni dopaminergici situati nella *substantia nigra* mesencefalica. I fattori di rischio sono l'età (superiore ai 60 anni), il sesso (maschile), le infezioni (encefalite letargica), la dieta, l'ambiente (in particolare la diffusione di alcuni tipi di pesticidi) e alcuni composti chimici, come l'MPTP, che può causare una forma reversibile di Parkinson. Questa malattia non ha nessun legame con il corredo genetico, con l'etnia o con lo stato sociale.
- ✓ Il Parkinson si manifesta con sintomi di tipo sia motorio, sia non motorio.
- ✓ La sintomatologia del Parkinson migliora quando il tono dopaminergico a livello della *substantia nigra* mesencefalica raggiunge il 21-22%.
- ✓ Gli approcci terapeutici per la cura del Parkinson sono sostanzialmente due: la terapia dopaminergica e la terapia non dopaminergica.
- ✓ La ricerca scientifica è attualmente orientata allo sviluppo di fattori neuroprotettivi volti a ridurre la formazione di 6-idrossidopa come gli antiossidanti (vitamine E e C), i FANS (inibitori COX2-selettivi), il coenzima Q, gli agenti anti-apoptotici (inibitori delle caspasi) e i fattori neurotrofici (GDNF – NT-3).

21.1 INTRODUZIONE

Il morbo di Parkinson è una malattia neurodegenerativa cronica causata dalla distruzione selettiva e progressiva dei neuroni dopaminergici situati nella *substantia nigra* mesencefalica. Questa patologia fu descritta per la prima volta nel 1817 da James Parkinson. L'insorgenza della malattia si verifica dopo i 50 anni d'età e la sua incidenza epidemiologica cresce di anno in anno. Del resto, l'allungamento della vita media delle persone nelle società occidentali corrisponde a una maggiore affermazione di malattie di tipo degenerativo (figura 1).

Malattia neurodegenerativa cronica causata dalla
DISTRUZIONE selettiva e progressiva dei neuroni
dopaminergici della *substantia nigra* (mesencefalo)

La malattia fu descritta per la prima volta nel 1817 da
James Parkinson

Generalmente insorge dopo i 50 anni e ha una progressione
piuttosto lenta

I sintomi si manifestano quando la degenerazione dei
neuroni dopaminergici striatali è > 80%

I trattamenti terapeutici alleviano i sintomi ma non
rimuovono le cause alla base della patologia

Figura 1 - Il morbo di Parkinson: i punti salienti

Nel mondo ci sono circa quattro milioni di individui affetti dal morbo di Parkinson e si stima che nel 2040 il numero di interessati da questa patologia possa addirittura raddoppiare. I fattori di rischio sono l'età (superiore ai 60 anni), il sesso (maschile), le infezioni (encefalite letargica), la dieta, l'ambiente (in particolare la diffusione di alcuni tipi di pesticidi) e alcuni composti chimici, come l'MPTP, che può causare una forma reversibile di Parkinson. Questa malattia non ha nessun legame con il corredo genetico, con l'etnia o con lo stato sociale (figura 2).

Incidenza della malattia

- Nel mondo sono stimati 4 milioni di pazienti
- Ogni anno vengono diagnosticati 50.000 nuovi casi
- Nel 2040 questi numeri dovrebbero raddoppiare

Soggetti a rischio

- 1% della popolazione sopra i 60 anni
- Leggera prevalenza dei maschi sulle donne
- Nessun legame con etnia, stato sociale, area geografica e condizione economica
- Fattori ambientali: pesticidi (agricoltori), MPTP, infezioni (encefalite letargica), dieta.

Figura 2 - Incidenza e soggetti a rischio

La sintomatologia del Parkinson si manifesta solo quando nella *substantia nigra*, il numero dei neuroni dopaminergici si riduce dell'80%. I trattamenti farmacologici non curano la patologia, ma migliorano i sintomi causati dalla diminuzione del tono dopaminergico lungo la via nigro-striatale. Un soggetto affetto da Parkinson, col progredire della malattia, si incurva, coordina i movimenti con difficoltà e tende a perdere il senso dell'orientamento.

Il Parkinson si manifesta con sintomi di tipo sia motorio, sia non motorio (figura 3).

I sintomi di tipo motorio sono i seguenti:

- Tremori a riposo, per cui scompare la coordinazione dei movimenti, per esempio, un arto, durante il piegamento, non avendo più una perfetta sincronia muscolare, si muoverà a scatti. L'incoordinazione dei movimenti si verifica nel mantenimento del tono muscolare (infatti i muscoli non sono flaccidi, ma presentano sempre un tono muscolare), provocando nel malato un continuo tremore anche quando non compie un gesto volontario.
- Rigidità delle gambe e del tronco, che si manifesta nelle fasi iniziali della patologia, quando il malato di Parkinson accusa rigidità muscolare localizzata a livello del collo, non a caso il primo sintomo del Parkinson è il torcicollo. Questa rigidità, che coinvolge i muscoli striati, procede dal collo alle braccia, al dorso e, infine, alle gambe, determinando difficoltà significative nella deambulazione.
- Bradicinesia (lentezza nei movimenti), dovuta alla difficoltà di movimento causata dall'incoordinazione.
- Instabilità posturale, vale a dire difficoltà nel mantenere la postura eretta a causa della rigidità muscolare.

I **sintomi di tipo non motorio**, invece, sono (figura 4):

- Ridotta espressione facciale, dovuta a un coordinamento non corretto dei muscoli facciali.
- Disartria, vale a dire un eloquio difficoltoso.
- Ansietà e depressione, conseguenza delle condizioni in cui il malato è costretto a vivere.
- Costipazione.
- Disturbi del sonno.
- Riduzione delle capacità cognitive, dovute al depauperamento neuronale che si verifica nel Sistema Nervoso Centrale (SNC).



Figura 3 - Morbo di Parkinson: sintomatologia

Sintomatologia di tipo non motorio

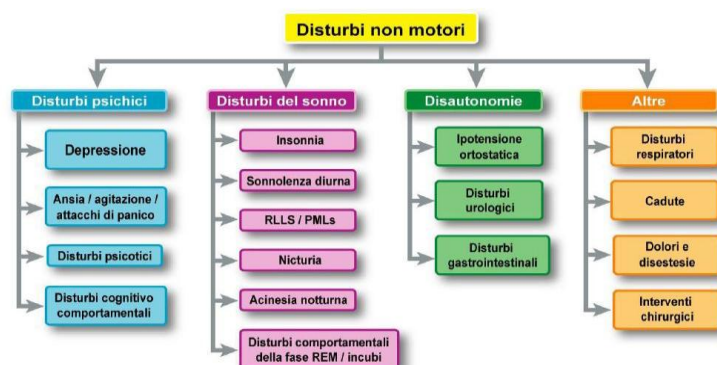


Figura 4 - Morbo di Parkinson: sintomatologia di tipo non motorio

21.2 EZIOLOGIA DEL MORBO DI PARKINSON

Nel SNC, come si può notare nella figura 5, le vie dopaminergiche sono localizzate lungo la via fronto-cortico-mesencefalica, la via nigro-striatale e sull'ipotalamo (figure 5).

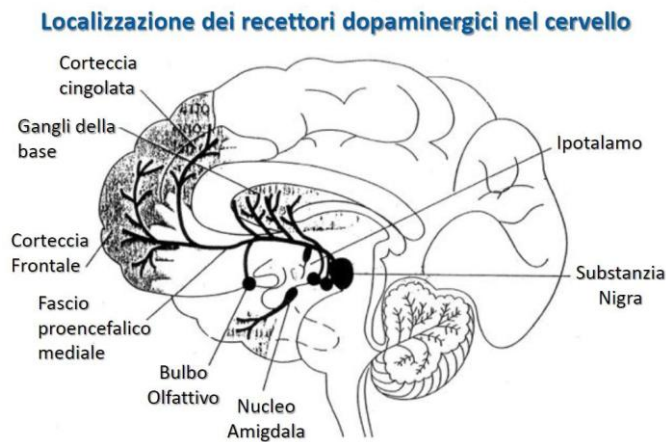


Figura 5 - Trasmissione dopaminergica

Prima di approfondire il meccanismo di integrazione degli impulsi relativi al circuito motorio, è necessario premettere che la descrizione che verrà data, seppur esaustiva, è stata semplificata da un punto di vista fisiologico al fine di offrire una panoramica funzionale alle questioni di farmaceutica obiettivo del testo.

Le vie nigro-striatali, proprie della *substantia nigra*, hanno un ruolo importante nella gestione dei movimenti dei muscoli scheletrici, la cui coordinazione è data dall'equilibrio tra impulsi eccitatori, modulati dalla neurotrasmissione gabaergica, e inibitori, modulati dalla neurotrasmissione colinergica. Dalla *substantia nigra* partono vie dopaminergiche che sfoccano su neuroni gabaergici localizzati nel corpo striato; tali neuroni gabaergici sono sotto il controllo di interneuroni colinergici. La cooperazione dell'attività del tono dopaminergico e di quello colinergico permette la regolazione della liberazione di GABA a livello dei centri talamici. Infatti, sui neuroni gabaergici, la dopamina attiva recettori D_2 che, essendo accoppiati a proteine G_i , determinano un minore rilascio di GABA, il quale, non iperpolarizza le fibre glutamatergiche dirette alla corteccia motoria (maggior eccitabilità). Di contro, l'attività dell'interneurone colinergico stimola un maggior rilascio di GABA a livello talamico e ciò iperpolarizza le fibre glutamatergiche dirette alla corteccia motoria (minor eccitabilità). La quantità di glutammato liberata dipende dunque dalla quantità di GABA rilasciato che è la risultante della reciproca attività dei due toni a livello del corpo striato. In altre parole, se prevale il tono dopaminergico, rispetto a quello colinergico, ci sarà una minore liberazione di GABA e una maggiore liberazione di glutammato; al contrario, se prevale il tono colinergico, ci sarà una maggiore liberazione di GABA e una minore liberazione di glutammato (figura 6).

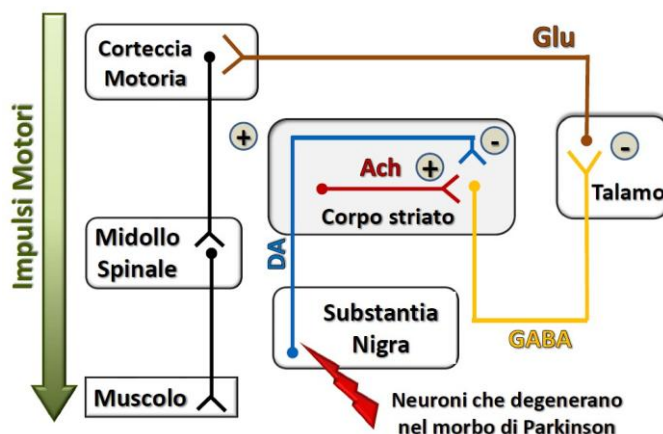


Figura 6 - Circuiti motori

L'equilibrato rilascio di glutammato consente la coordinazione tra la contrazione e il rilassamento muscolare e, quindi, la postura e il movimento (figura 7).

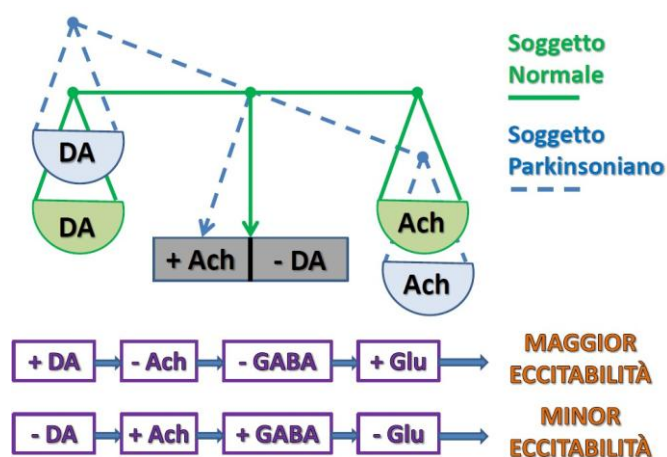


Figura 7 - Equilibrio acetilcolina dopamina nel morbo di Parkinson

Quando nella *substantia nigra* si riducono i neuroni dopaminergici, si altera questo equilibrio, evocando stimoli alterati nella corteccia motoria, nel midollo spinale e nei muscoli striati. La necrosi di neuroni dopaminergici rende la *substantia nigra* di un individuo affetto da Parkinson diversa da quella di uno sano (figure 8 e 9).

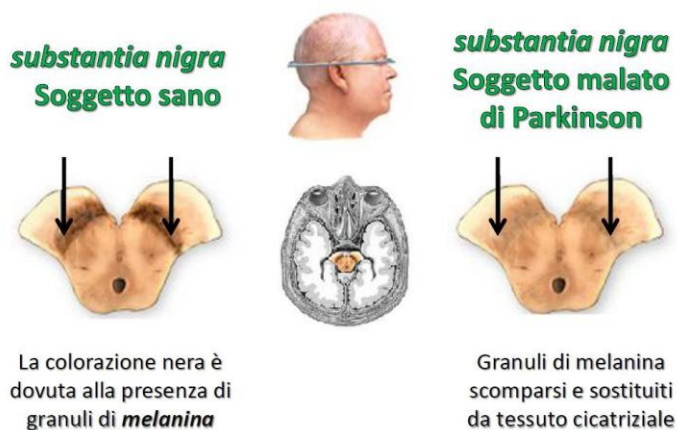
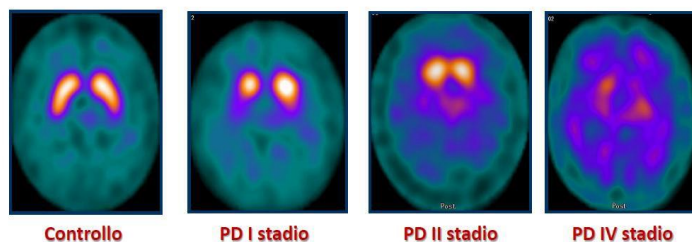


Figura 8 - Morbo di Parkinson

Eziopatogenesi

Il trasportatore della dopamina nella malattia di Parkinson

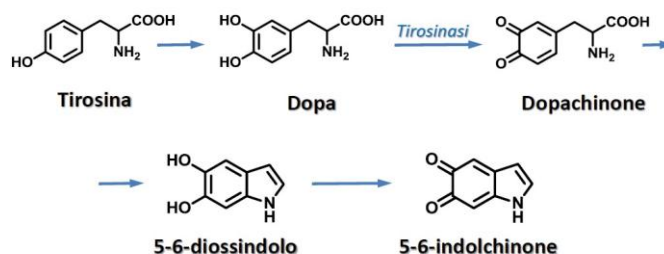


Antonini, A. *Neurol. Sci.* **2002**, 23, Suppl 2:S51-2.

Figura 9 - Eziopatogenesi del morbo di Parkinson

Questa zona cerebrale è così chiamata in quanto è di colore nero, caratteristica conferita dai granuli di melanina all'interno dei neuroni dopaminergici ivi situati. La melanina è un'arma di difesa dell'organismo umano nei confronti delle radiazioni ultraviolette (UV), caratterizzate da un elevato contenuto energetico. I granuli di melanina si formano per polimerizzazione della DOPA, che, successivamente, in presenza dell'enzima tirosinasi diventa dopachinone (figura 10). Il chinone ciclizza a 5,6-diossiindolo che ha ancora una funzione catecolica, la quale ossidata lo converte in 5,6-indolchinone, polimerizzato poi in melanina (figura 11). I polimeri che si formano hanno una struttura polisfaccettata, capace di riflettere a qualsiasi angolo di incidenza la radiazione del lontano ultravioletto. Tale fenomeno, chiamato *scattering*, è dipeso dagli elettroni π nella porzione aromatica (figura 11).

Polimero biologico formato da molecole di monomeri derivati dal metabolismo della tirosina



Il 5-6-indolchinone, in presenza di 5-6-diossiindolo o di Dopa, forma il polimero di melanina, di cui il chinone è il punto di allungamento.

Figura 10 - Melanina

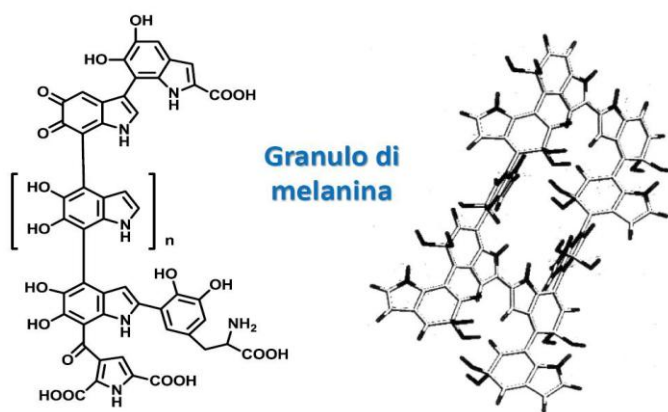


Figura 11 - Melanina

La melanina si trova anche in una polimerizzazione lineare detta *melanina black*, in cui i doppi legami sono coniugati l'uno con l'altro creando una iperconiugazione (figura 12). In tale struttura, la differenza energetica tra l'orbitale π e l'orbitale π^* è ridotta e, di conseguenza, aumenta la reattività e la mobilità degli elettroni π . La melanina black presenta una struttura a solenoide attorno alla quale ci sono elettroni, il cui facile spostamento crea un campo magnetico che si orienta rispetto a quello di maggiore intensità, vale a dire quello terrestre (figura 13). In altre parole, la melanina presente a livello della *substantia nigra* è un polimero di tipo a solenoide e rappresenta la bussola dell'organismo umano perché, se muoiono i neuroni che contengono i granuli del polimero, si perde l'orientamento. L'individuo affetto da Parkinson, infatti, non solo non riesce a coordinare i movimenti, ma perde anche il senso dell'orientamento.

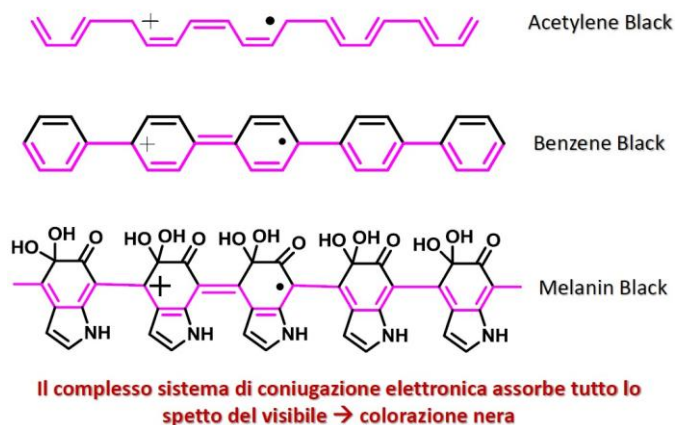


Figura 12 - Melanina

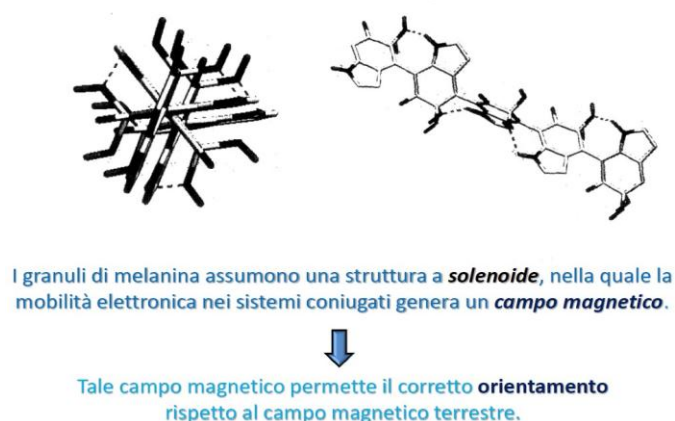


Figura 13 - Melanina e substantia nigra

Tra i meccanismi che portano alla morte cellulare di popolazioni neuronali possono essere annoverate le alterazioni delle proteine (figura 14). In particolare, quando nella *substantia nigra* sussiste un'iperespressione di enzimi perossidasi si creano le condizioni per un ambiente ossidativo, il quale favorisce l'attività delle MAO, che metabolizzano la dopamina a DOPAC. In questo contesto, lo ione ferroso (II) in presenza del perossido di idrogeno, generato dalla reazione precedente, dà luogo alla reazione di Fenton che porta alla formazione di un radicale ossidrilico ($\text{OH}\cdot$). Questo radicale, essendo molto reattivo, attacca la dopamina, producendo la 6-idrossidopa (figura 15), la quale, ossidata a idrochinone, costituisce un intermedio molto reattivo. Tale intermedio, presente in elevate quantità, è responsabile di alchilazioni incontrollate ai residui sulfidrilici ($-\text{SH}$) presenti sulle proteine. Questo processo inattiva le proteine e conduce alla morte dei neuroni.

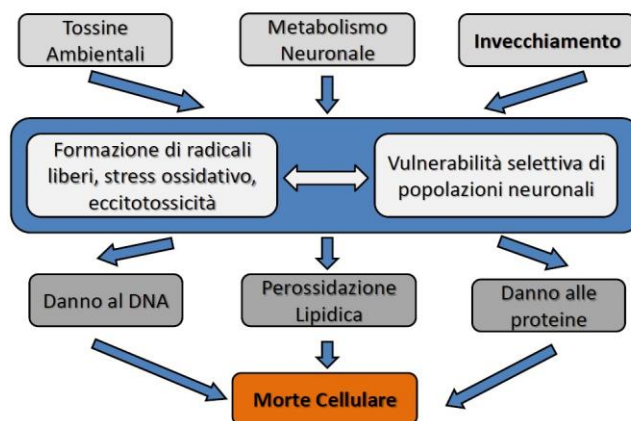


Figura 14 - Morbo di Parkinson: possibili cause

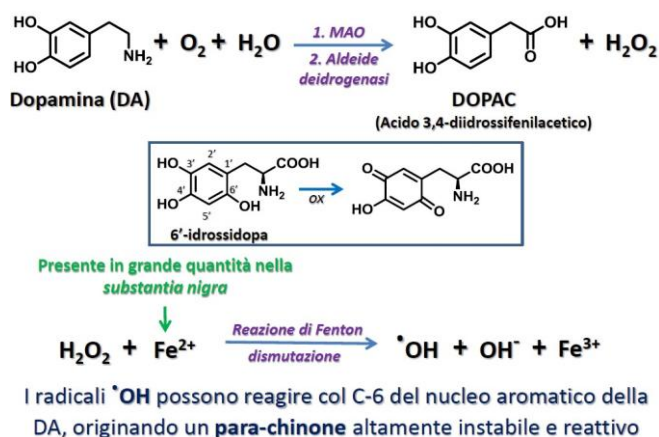


Figura 15 - Metabolismo della dopamina

Le numerose ricerche svolte sulla malattia hanno evidenziato che il morbo di Parkinson è espressione di più cause che, sovente, concorrono contemporaneamente (figura 16).

- **Fattori ambientali/occupazionali:** esposizione a tossine esogene come pesticidi, erbicidi, fungicidi (agricoltori – residenze rurali) e metalli pesanti come Mn, Cu, Fe, Al (minatori)
- **Sviluppo patologie infettive:** encefalite letargica
- **Lesioni cerebrali e traumi,** accompagnati da emorragia
- **Abitudini alimentari:** cibi ricchi di grassi animali, saturi o insaturi, e di vitamina D incidono positivamente sullo sviluppo della malattia (*fumo di sigaretta e caffè* giocano un ruolo protettivo!!!)
- **Fattori genetici:** forme ereditarie della malattia sono causate da mutazioni a carico dei geni *α-sinucleina*, *parkina*, *dardarina*, *DJ-1*
- **Esposizione a sostanze neurotossiche** (MPTP)

Figura 16 - Morbo di Parkinson: possibili concause

- Negli anni '70 casi di parkinsonismo, clinicamente e patologicamente simili alle forme idiopatiche di P. furono riscontrati in giovani tossicodipendenti della California
- L'agente che causava l'insorgenza del P. fu individuato: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (**MPTP**), sottoprodotto della sintesi di meperidina (MPPP, "eroina sintetica" - sostanza d'abuso)
- **MPTP** *in vivo* si trasforma in **MPP⁺** che, come il Rotenone e Paraquat (insetticidi) è un inibitore del «complesso mitocondriale I»

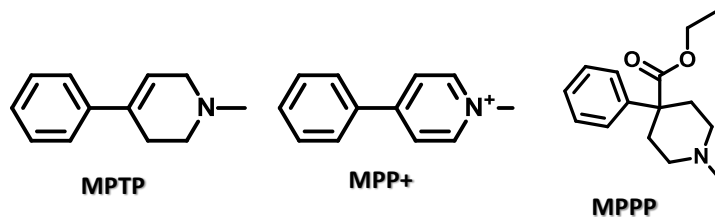


Figura 17 - Morbo di Parkinson: fattori ambientali

Tra i fattori ambientali che favoriscono l'insorgenza di questa malattia, spicca l'esposizione a sostanze neurotossiche, come l'MPTP, il quale, una volta ossidato dalle cellule gliali (ricche di MAO_B) della *substantia nigra*, si diffonde all'esterno, subendo ulteriori ossidazioni. L'MPP⁺ che ne deriva (figura 17), entra nelle terminazioni nervose dopaminergiche, si concentra nei mitocondri e inibisce selettivamente l'ossidazione di NADH. Questo processo provoca deplezione di ATP delle cellule nigrostriatali (neurodegenerazione) (figura 18).

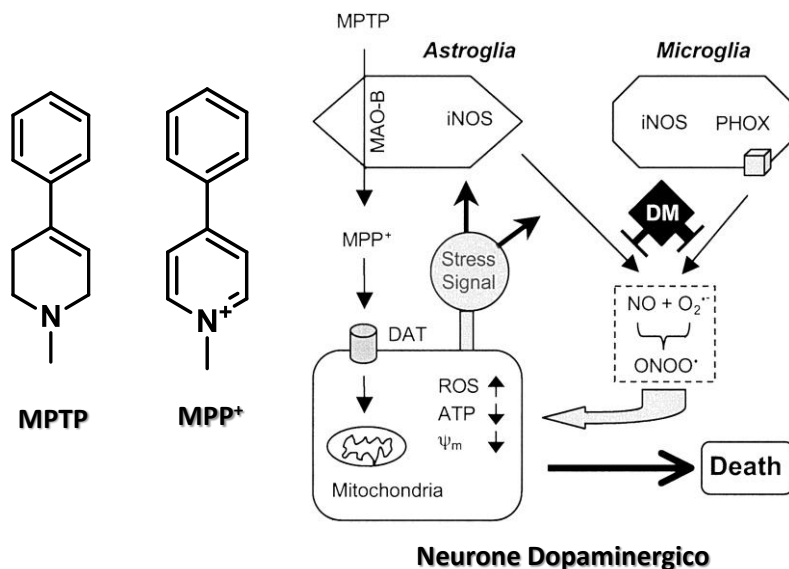


Figura 18 - MPTP: meccanismo di neurotossicità

21.3 ASPETTI TERAPEUTICI DEL MORBO DI PARKINSON

La sintomatologia del Parkinson migliora quando il tono dopaminergico a livello della *substantia nigra* raggiunge il 21-22%. Di conseguenza, il primo approccio terapeutico alla patologia consiste nell'aumentare la trasmissione dopaminergica. Tuttavia, come già detto nel paragrafo 21.2,

anche il tono colinergico ha una componente nella sintomatologia del Parkinson, ecco perché gli approcci terapeutici sono sostanzialmente due (figura 19):

1. **Terapia dopaminergica**
2. **Terapia non dopaminergica**

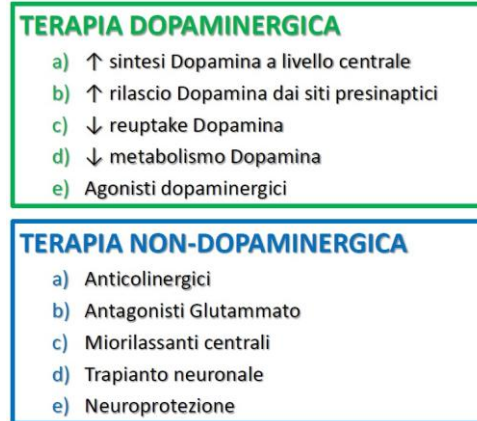


Figura 19 - Morbo di Parkinson: approcci terapeutici

21.4 TERAPIA DOPAMINERGICA

La terapia dopaminergica consiste nell'impiego di:

- a. **Farmaci che aumentano la sintesi di dopamina a livello del SNC**
- b. **Farmaci che aumentano il rilascio e diminuiscono il *re-uptake* di dopamina**
- c. **Farmaci che diminuiscono il metabolismo di dopamina**
- d. **Farmaci agonisti dopaminergici**

I recettori della dopamina sono recettori metabotropici e i sottotipi D₁ e D₅ sottendono la proteina G_s, mentre i sottotipi D₂, D₃ la proteina G_i. È importante sottolineare che nella *substantia nigra* sono presenti i recettori D₁ e D₂ (figure 20, 21 e 22).

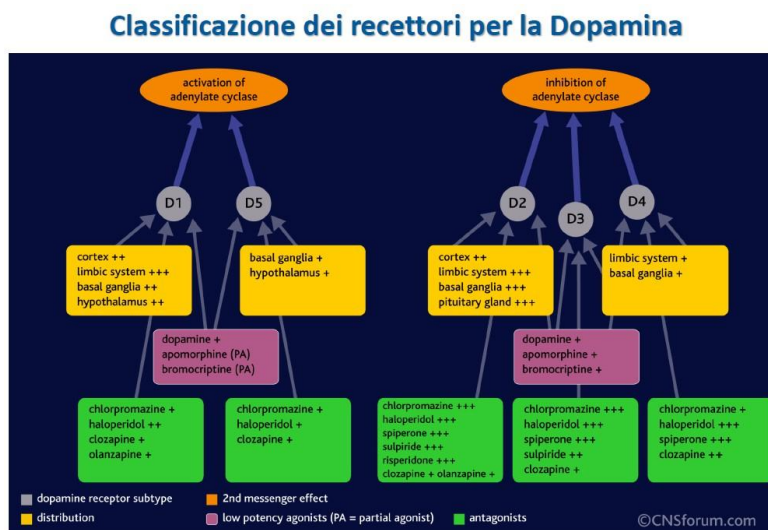


Figura 20 - Trasmissione dopaminergica

Struttura e funzione dei recettori per la Dopamina

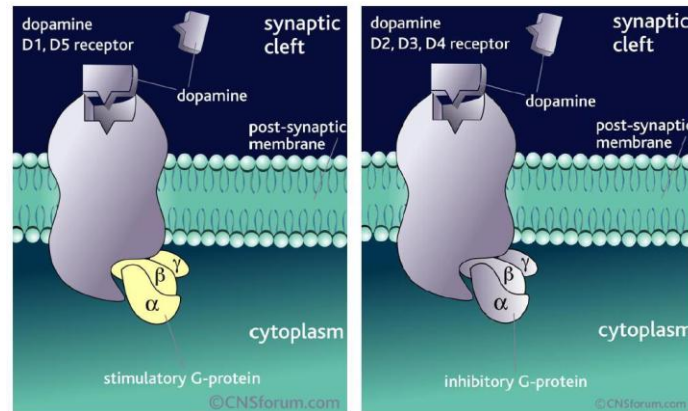


Figura 21 - Trasmissione dopaminergica

Localizzazione dei diversi sottotipi recettoriali per la dopamina all'interno del SNC

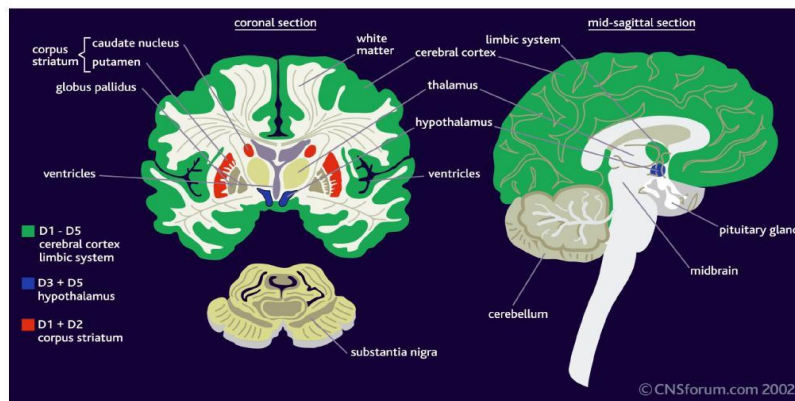


Figura 22 - Trasmissione dopaminergica

a) Farmaci che aumentano la sintesi di dopamina a livello del SNC

A questa sottoclasse di farmaci appartiene la **L-Dopa**, che nella sintesi della dopamina, illustrata in figura 23, è l'immediato precursore dell'ammina biogena. Questa molecola è il farmaco più utilizzato nella sintomatologia del Parkinson, in quanto la dopamina non può essere somministrata a causa dell'elevata idrofilia che non le permette di superare la Barriera Emato-Encefalica (BEE). Ciò nonostante, l'utilizzo di L-Dopa non è esente da problematiche. L'assorbimento del farmaco avviene, infatti, grazie al trasportatore degli amminoacidi aromatici situato sia a livello intestinale che sulla BEE, che ne consente l'attraversamento (figura 24). Tale meccanismo di assorbimento comporta una desensibilizzazione del trasportatore nei confronti della L-Dopa, in seguito a terapia prolungata. Dopo essere stata assorbita, la L-Dopa, per diventare attiva, subisce una decarbossilazione che la converte in dopamina; questa trasformazione avviene anche a livello periferico, comportando effetti collaterali quali nausea e vomito. Una volta superata la BEE, la L-Dopa, convertita in dopamina, non stimola solo i recettori dopaminergici espressi sulla *substantia nigra*, ma anche quelli di altre zone anatomiche. È doveroso ricordare che, lungo la via fronto-cortico-mesencefalica, un'iperstimolazione dopaminergica induce psicosi.

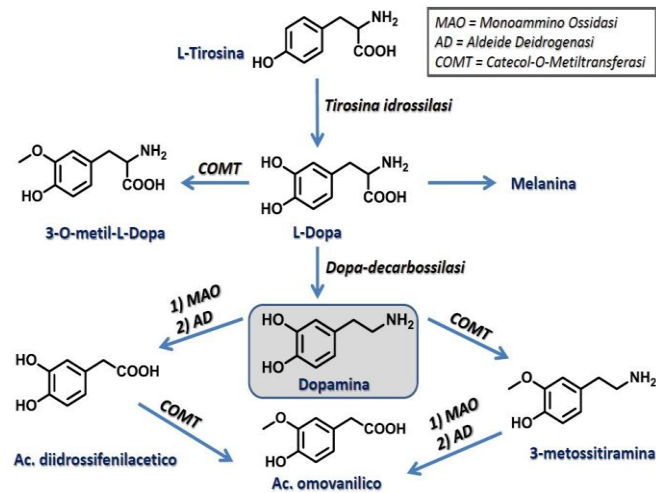


Figura 23 - Dopamina: sintesi e metabolismo

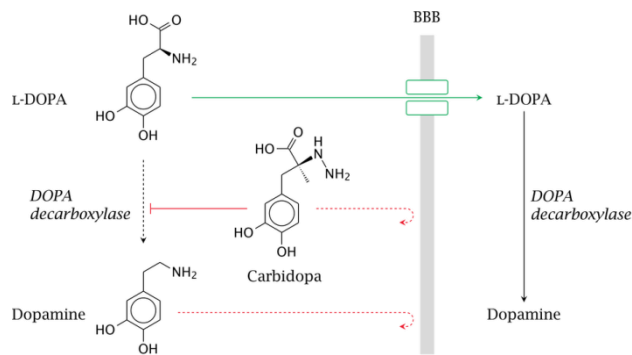


Figura 24 - Assorbimento della L-DOPA ad opera dei carrier specifici

Per ottenere la compartimentalizzazione della L-Dopa nel SNC, ed evitare effetti collaterali periferici, si co-somministrano gli inibitori della dopa decarbossilasi quali **Carbidopa** e **Benserazide** (figure 25 e 26).

↑ sintesi Dopamina a livello centrale: Levodopa

- La **DA** come tale non può essere somministrata in quanto, a causa della sua elevata basicità, **non supera la BEE**
- Il precursore **L-DOPA** attraversa la BEE per trasporto attivo ad opera di specifici *carriers* per gli aminoacidi e viene convertito in DA ad opera dell'enzima DOPA-decarbossilasi

ATTENZIONE! Decarbossilazione L-DOPA a livello periferico (>70%):

- necessità di aumentare la dose fino a 3-6 g/die
- marcati effetti collaterali a livello periferico (ipotensione ortostatica, nausea, vomito)



L-DOPA viene somministrata in associazione con un **INIBITORE PERIFERICO della DOPA-decarbossilasi: Carbidopa o Benserazide.**

Figura 25 - Terapia dopaminergica

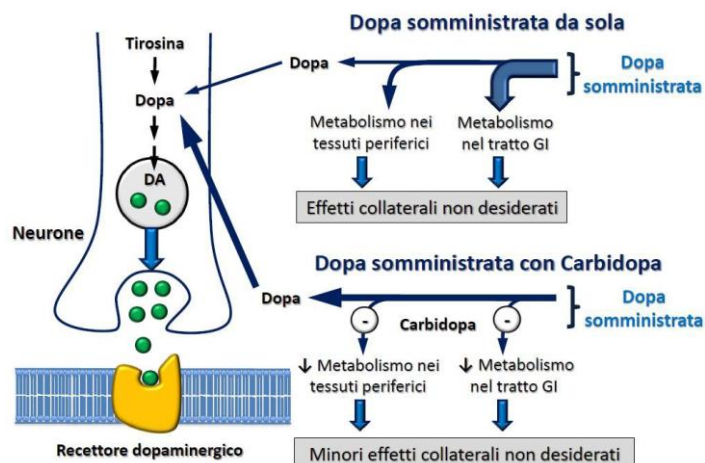


Figura 26 - Terapia dopaminérgica: L-Dopa

In commercio sono disponibili associazioni di L-Dopa e Carbidopa in rapporto 1:10 e di L-Dopa e Benserazide in rapporto 1:4, essendo quest'ultima più potente (figura 27).

↑ sintesi Dopamina a livello centrale: Levodopa

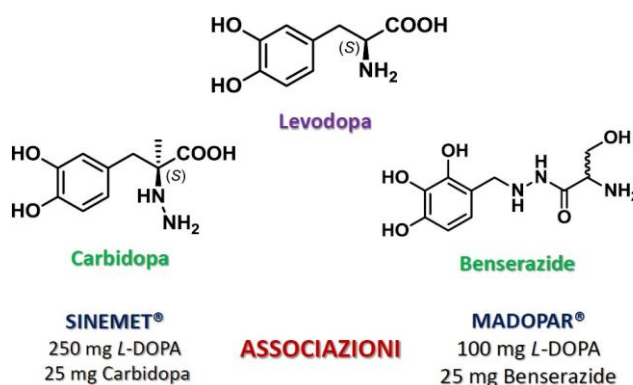


Figura 27 - Terapia dopaminérgica

La Carbidopa ha un gruppo idrazinico ($\text{-NH}_2\text{NH}_2$) che si lega al sito enzimatico della dopadecarbossilasi, posizionando a una distanza differente il gruppo carbonilico (C=O) rispetto alla L-Dopa. Questo inibitore possiede, inoltre, un gruppo metilico (-CH_3) che crea ingombro sterico. La Benserazide presenta un gruppo amminico (-NH_2) con il quale si lega all'enzima e un gruppo CH_2OH che, non essendo decarbossilabile, inganna l'attività metabolica.

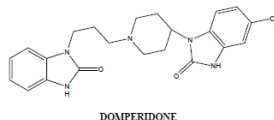
Nel trattamento con L-DOPA, gli effetti collaterali sono nausea, vomito, ipotensione ortostatica e disturbi psichici. Per limitare la nausea e il vomito può essere utile somministrare un D₁-antagonista ad azione periferica come il Domperidone; mentre, per i disturbi psichici, si può somministrare la Clozapina in quanto è un antagonista D₄-selettivo (figure 28 e 29).

- Impiegati per ridurre gli effetti collaterali della L-Dopa
- L'aumento dei livelli di DOPAMINA causa:
 - nausea e vomito
 - ipotensione ortostatica
 - disturbi psichici (soprattutto in pazienti anziani)



Figura 28 - Antagonisti dopaminergici

➤ L'utilizzo di L-DOPA o apomorfina può provocare **nausea e vomito** sia per azione sulla mucosa gastrica che per attivazione dei recettori D1 del centro emetico (localizzato nel midollo allungato)
 ⇒ si somministra un antagonista D1 ad azione periferica (es. DOMPERIDONE)



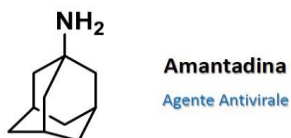
➤ L'uso prolungato di L-DOPA o agonisti dopaminergici può causare l'insorgenza di PSICOSI
 ⇒ si somministra CLOZAPINA (non interferisce nella regolazione motoria)

Figura 29 - Impiego di antagonisti dopaminergici per ridurre gli effetti collaterali

b) Farmaci che aumentano il rilascio e diminuiscono il *re-uptake* di dopamina

A questa sottoclasse di farmaci appartiene l'**Amantadina**. Questa molecola, noto antivirale, supera la BEE, si protona a livello della funzione amminica ($-NH_2$) e blocca il *re-uptake* della dopamina. L'Amantadina può essere internalizzata nelle vescicole al posto della DOPA, creando un agonismo indiretto: la dopamina, infatti, è rilasciata in quantità maggiore e riassorbita in quantità minore (figura 30).

↑ rilascio & ↓ *reuptake* Dopamina



- pK_a 10,8
- elevata lipofilia
- escreta immodificata per via urinaria

L'efficacia dell'amantadina nel morbo di Parkinson fu scoperta nel 1969

L'efficacia clinica aumenta in associazione con L-DOPA

Possiede anche attività **antagonista** sui recettori **NMDA** del glutammato.

Figura 30 - Terapia dopaminergica

c) Farmaci che diminuiscono il metabolismo di dopamina

A questa sottoclasse di farmaci appartengono gli inibitori delle monoamminossidasi (iMAO) e gli inibitori delle catecol-O-metiltransferasi (COMT). Tra gli iMAO, si ricordano la **Selegilina**, la **Rasagilina**, la **Mofegilina** e la **Lazabemide**, molecole fortemente lipofile capaci di attraversare la BEE e incrementare il tono dopaminergico (figure 31, 32, 33 e 34).

↓ metabolismo Dopamina: Inibitori delle MAO (iMAO)

Monoamminossidasi (MAO)

- Flavoenzimi (utilizzano FAD come cofattore) localizzati sul lato esterno della membrana mitocondriale
- Inattivano le ammine biogene ossidandole ad aldeidi.

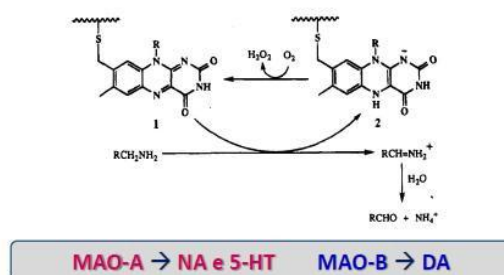
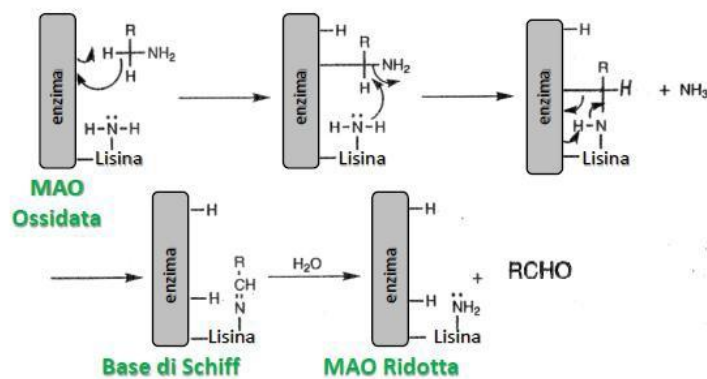


Figura 31 - Terapia dopaminergica



Il 10% delle ammine biogene rilasciate nelle sinapsi vengono metabolizzate dalle MAO

Figura 32 - MAO: Meccanismo di ossidazione

↓ **metabolismo Dopamina: Inibitori delle MAO-B**

	Substrati specifici	Substrati non specifici	Inibitori specifici	Uso terapeutico
MAO-A	5-HT A, NA	Tiramina Tryptamina	Clorgillina Meclobemide	Depressione
MAO-B	DA		Selegilina	Morbo di Parkinson

Utilizzo limitato → notevoli effetti collaterali:

- Scarsa selettività a dosi elevate
- Interazioni con cibo ("Cheese effect")
- Effetti collaterali a livello centrale
- Effetti collaterali cardiovascolari

Figura 33 - Terapia dopaminergica

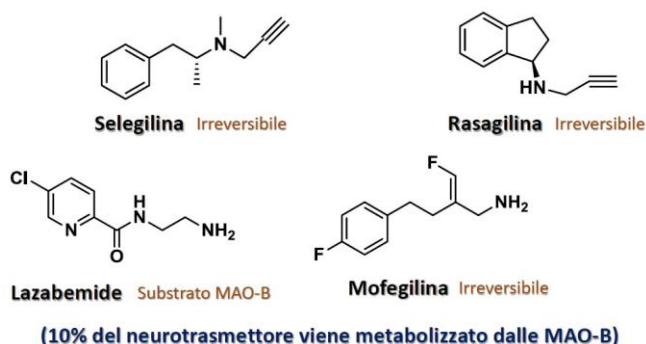
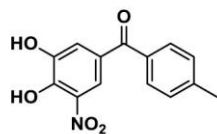
↓ **metabolismo Dopamina****Inibitori delle MAO-B**

Figura 34 - Terapia dopaminergica

La Selegilina, la Rasagilina, la Mofegilina sono state già trattate nel capitolo dedicato ai farmaci antidepressivi e sono inibitori irreversibili e selettivi per le MAO_B. Utilizzando gli inibitori di queste isoforme si agisce su una quota di neurotrasmettore pari al 10%, ottenendo un incremento del firing dopaminergico sufficiente all'attività antiparkinson. Tra gli inibitori delle COMT si ricordano invece il **Tolcapone** e l'**Entacapone** (figura 35).

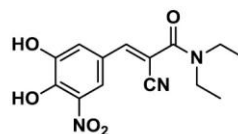
↓ metabolismo Dopamina: Inibitori delle COMT

COMT = Catecol-O-Metil-Transferasi



Tolcapone

- Azione centrale e periferica
- Ritirato dal commercio perché epatotossico

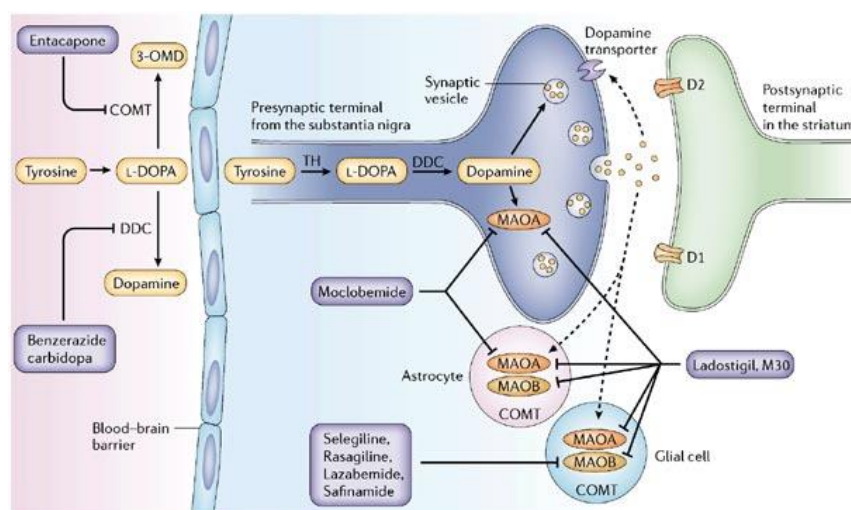


Entacapone

- Soltanto azione periferica

In **associazione** con **L-DOPA**, la proteggono dalla degradazione metabolica

Figura 35 - Terapia dopaminergica



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Neuroscience

Figura 36 - Farmaci attivi sul meccanismo della dopamina

d) Farmaci agonisti dopaminergici

A questa sottoclasse di farmaci appartengono i *derivati ergolinici*, quali la **Lisuride**, la **Pergolide** e la **Bromocriptina** (figure 37 e 38) e i *derivati non ergolinici*, quali l'**Apomorfina**, il **Ropinirolo**, la **Rotigotina** e il **Pramipexolo** (figura 39).

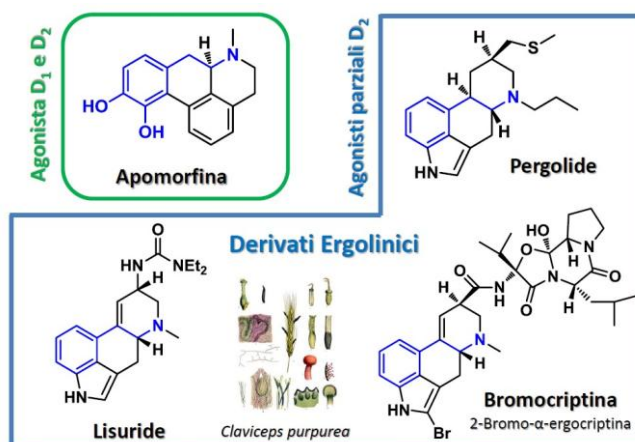


Figura 37 - Agonisti dopaminergici

Nei derivati ergolinici il farmacoforo è dato dall'atomo di azoto protonabile che dista due metileni da un anello indolico, sul quale la funzione amminica secondaria (-NH) sostituisce il gruppo ossidrilico (-OH) presente sulla dopamina. Per tale ragione, queste molecole sono agonisti parziali del recettore dopaminergico. Nella Bromocriptina, l'atomo di bromo in posizione α , aumenta l'acidità della funzione amminica secondaria (-NH-), che perde facilmente l'idrogeno e interagisce con il gruppo ossidrilico (-OH) del residuo amminoacidico di serina localizzato nel sito recettoriale. I derivati ergolinici inducono significativi effetti collaterali poiché posseggono nella loro struttura il nucleo della serotonina, della dopamina e della noradrenalina (figura 38).

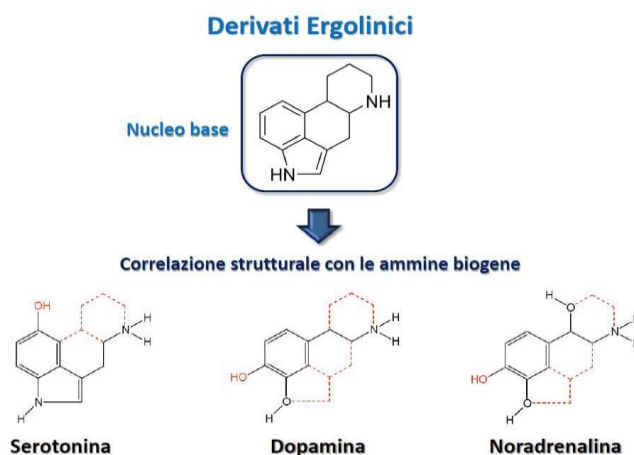


Figura 38 - Agonisti dopaminergici

Nei derivati non ergolinici, esistono farmaci ad azione agonista diretta, come l'Apomorfina (che, non riuscendo a passare con facilità la BEE, ha un'attività emetica) e farmaci ad azione agonista parziale, come il Ropinirolo (figura 39).

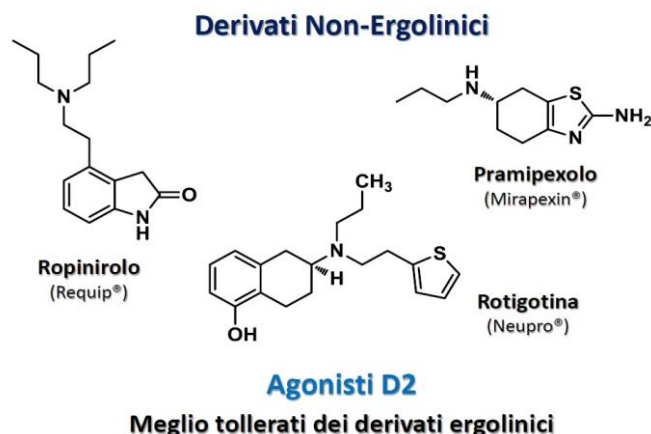


Figura 39 - Agonisti dopaminergici

L'Apomorfina, una molecola di origine naturale, è caratterizzata da un atomo di azoto protonabile, distante due atomi di carbonio dall'anello catecolico. Dalla sovrapposizione di dopamina e Apomorfina si nota la perfetta congruenza tra i due farmacofori (figura 40). Il Ropinirolo, invece, ha un atomo di azoto protonabile distante due atomi di carbonio da un anello, in cui la funzione ammidica (-CONH-), mediante tautomeria, consente la formazione di una carica negativa sull'O ammidico che mima uno dei gruppi ossidrilici (-OH) della dopamina. Tali considerazioni valgono anche per il Pramipexolo, relativamente al gruppo -NH₂ sull'anello tiazolico.

È importante sottolineare che i derivati non ergolinici sono maggiormente selettivi per i recettori dopaminergici.

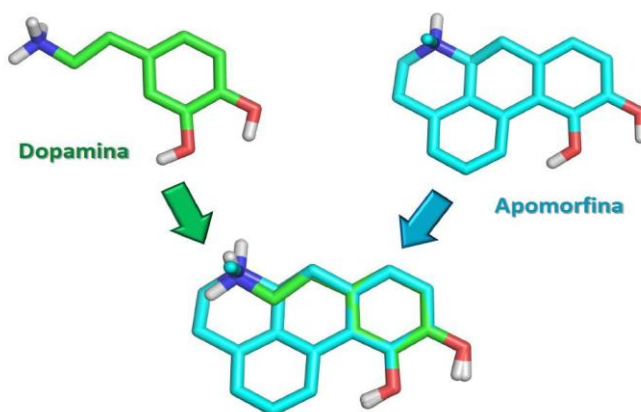


Figura 40 - Agonisti dopaminergici: strutture 3D

21.5 Terapia non dopaminergica

La terapia non dopaminergica consiste nell'impiego di:

- a. **Antagonisti colinergici**
- b. **Miorilassanti centrali**

a) Antagonisti colinergici

A questa sottoclasse di farmaci appartengono sia gli *antimuscarinici lipofili*, quali la **Benzatropina**, il **Triesifenidile**, il **Biperidene** e la **Prociclidina**, sia gli *antistaminici ad azione antimuscarinica*, quali la **Difenidramina**, l'**Etopropazina**, il **Metixene** e l'**Ortofenadina** (figure 41, 42 e 43). La riduzione del tono colinergico consente di ristabilire una normale coordinazione motoria.

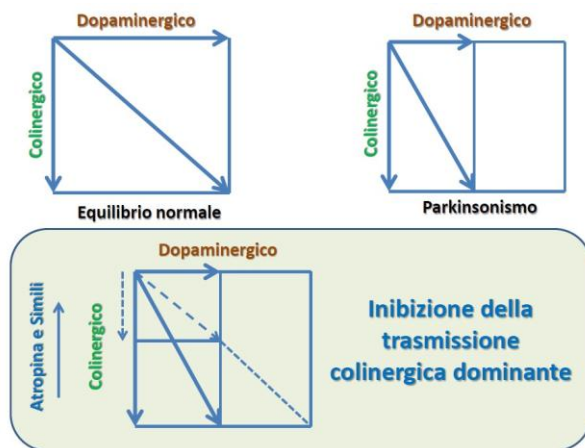


Figura 41 - Terapia anticolinergica

Agenti anticolinergici di sintesi

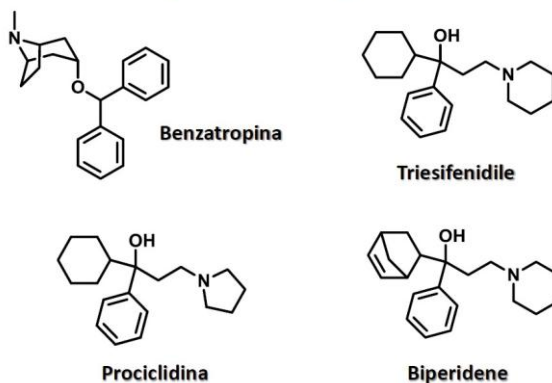


Figura 42 - Anticolinergici

Antistaminici ad azione anticolinergica

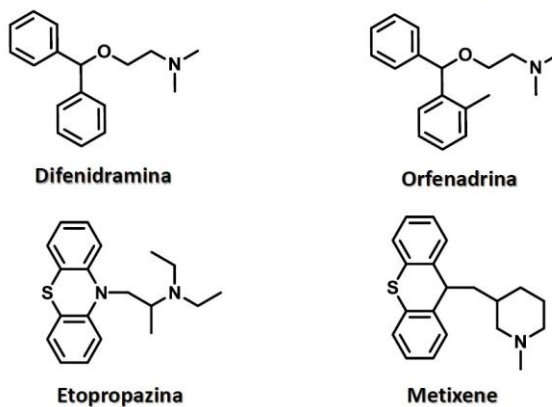


Figura 43 - Anticolinergici

Queste molecole sono accumulate dalla presenza di un sostituito fortemente ingombrato al posto del gruppo metilico ($-\text{CH}_3$) dell'ACh e da un gruppo ossidrilico ($-\text{OH}$), responsabile della selettività recettoriale.

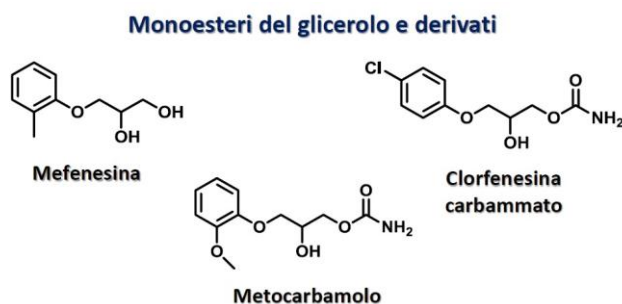
L'utilizzo di questi farmaci è associato a vari effetti collaterali, tipici degli antimuscarinici, sintetizzati nella figura 44.

- **Modesta attività antiparkinsoniana**, con effetti collaterali tipici degli antimuscarinici:
 - Secchezza delle fauci
 - Rallentamento transito intestinale, costipazione
 - Tachicardia, vasodilatazione
 - Iporeattività, sonnolenza
 - Frustrazioni, allucinazioni, sintomi simil-Alzheimer
- Utilizzati nei primi stadi della malattia, dove prevalgano sintomi quali il tremore, la scialorrea (ipersalivazione), o nella sindrome parkinsoniana indotta da neurolettici.
- È sconsigliato l'uso in pazienti anziani, nei quali il deficit di neuroni colinergici corticali legato all'invecchiamento può essere aggravato con manifestazioni quali stato confusionale, sonnolenza, disturbo dei processi cognitivi e della memoria, allucinazioni.

Figura 44 - Anticolinergici: effetti collaterali

b) Miorilassanti centrali

A questa sottoclasse di farmaci appartengono i *derivati del glicerolo*, quali la **Mefenesina**, il **Metocarbamolo** e la **Clorfenesina carbammato**. Queste molecole non agiscono sui recettori dopaminergici ma sulle sinapsi glicinerliche e glutammaterliche degli interneuroni a livello midollare e bulbare. Per questa ragione, i miorilassanti centrali sono utilizzati come coadiuvanti nei primi stadi della malattia, in quanto riducono la rigidità nucale e del tronco (figura 45).



- Utilizzati nelle prime fasi del Parkinson e come **coadiuvanti** in quanto riducono la rigidità nucale e del tronco.
- Farmacologia simile a quella delle BDZ, ma azione più marcata a livello midollare e bulbare

Figura 45 - Miorilassanti centrali

21.6 APPROCCI FUTURI AL PARKINSON

La ricerca scientifica è attualmente orientata allo sviluppo di fattori neuroprotettivi volti a ridurre la formazione di 6-idrossidopa come gli Antiossidanti (vitamine E e C), i FANS (inibitori COX_2 -selettivi), il Coenzima Q, gli agenti anti-apoptotici (inibitori delle caspasi) e i fattori neurotrofici (GDNF–NT-3).

L'impiego di fattori neurotrofici rappresenta l'approccio più promettente per la stimolazione della crescita delle cellule dopaminergiche residue o di cellule fetali trapiantate, con riparo del danno neurodegenerativo. Tuttavia, la maggior parte di questi composti sono peptidi difficili da produrre e che presentano un profilo farmacocinetico sfavorevole.

Numerose classi di molecole oggetto di studio come neuroprotettivi nel morbo di Parkinson sono:

- **Antiossidanti (vitamine E e C)**
- **FANS (inibitori COX-2)**
- **Coenzima Q**
- **Agenti anti-apoptotici (inibitori delle caspasi)**
- **Fattori neurotrofici (GDNF – NT-3)**

Figura 46 - Neuroprotezione

Un farmaco di recente introduzione nella cura della malattia di Parkinson è la Safinamide che presenta molteplici meccanismi d'azione, tra cui una potente azione selettiva inibitoria, ma reversibile, sulle mono-aminoossidasi di tipo B (MAO-B).

La Safinamide è infatti capace:

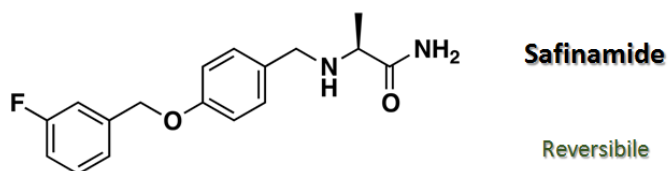
- di bloccare il reuptake della dopamina;
- di bloccare la liberazione del glutammato (il glutammato rappresenta uno dei più importati fattori eccito-tossici che portano alla morte cellulare);
- di bloccare i canali del sodio voltaggio-dipendente;
- di modulare i canali del calcio.

È importante sottolineare che, siccome gran parte della dopamina (sino all'80%) è metabolizzata dalle MAO-B, l'inibizione di tali enzimi può determinare risultati positivi nel trattamento del Parkinson.

Terapia Dopaminergica

↓ metabolismo Dopamina

Inibitori delle MAO-B



- Inibisce anche il *reuptake* della DA e il rilascio di glutammato dai neuroni presinaptici
- Indicata come terapia aggiuntiva a una dose stabile di L-dopa in monoterapia o in associazione ad altri medicinali
- Effetti collaterali contenuti rispetto ad altri inibitori MAO

Figura 47 - La safinamide

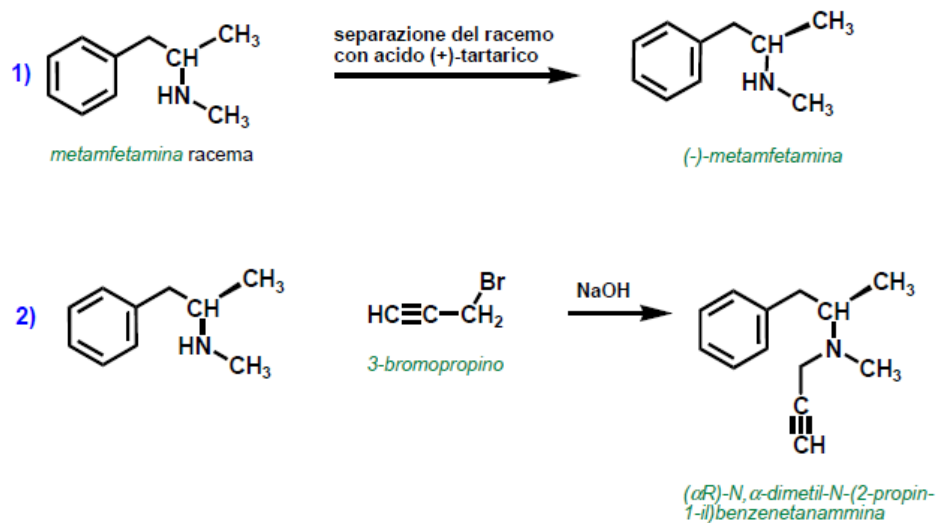
La Safinamide, in particolare, è indicata nel trattamento di pazienti adulti affetti da Parkinson idiopatico oppure, in aggiunta a una dose stabile di levodopa o in associazione ad altri farmaci

antiparkinsoniani, in pazienti con fluttuazioni della sintomatologia sia nelle fasi intermedie della malattia sia in quelle avanzate.

Questo farmaco si lega per l'88-90% alle proteine plasmatiche e la sua biodisponibilità è pari al 95%.

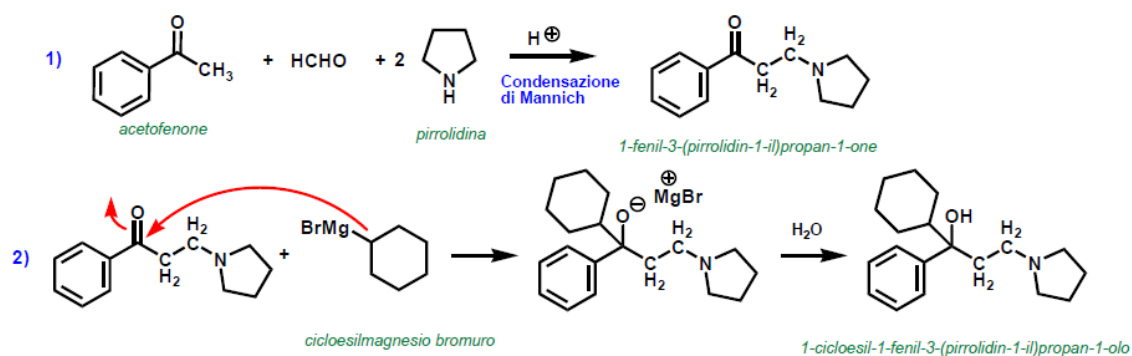
Infine, l'uso concomitante della Saffinamide con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o con inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o con antidepressivi triciclici/tetra ciclici, può determinare gravi reazioni avverse, quali crisi ipertensive (pressione arteriosa elevata e collasso), sindrome neurolettica maligna (stato confusionale, sudorazione, rigidità muscolare, ipertermia, aumento della creatinfosfochinasi (CPK), sindrome serotoninergica (stato confusionale, ipertensione, rigidità muscolare e allucinazioni).

SELEGILINA

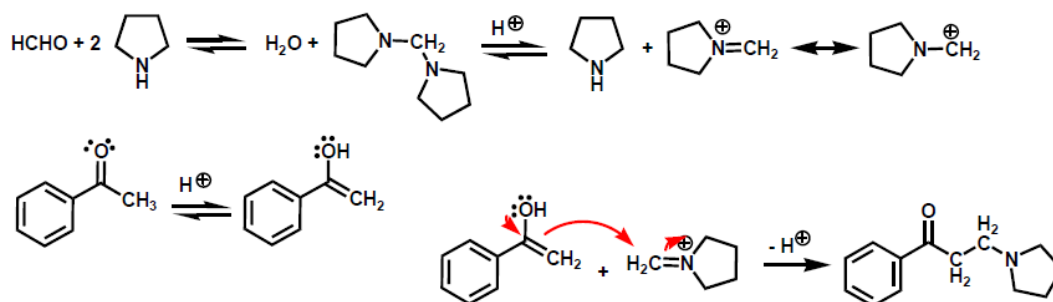


ANNOTAZIONI

PROCICLIDINA

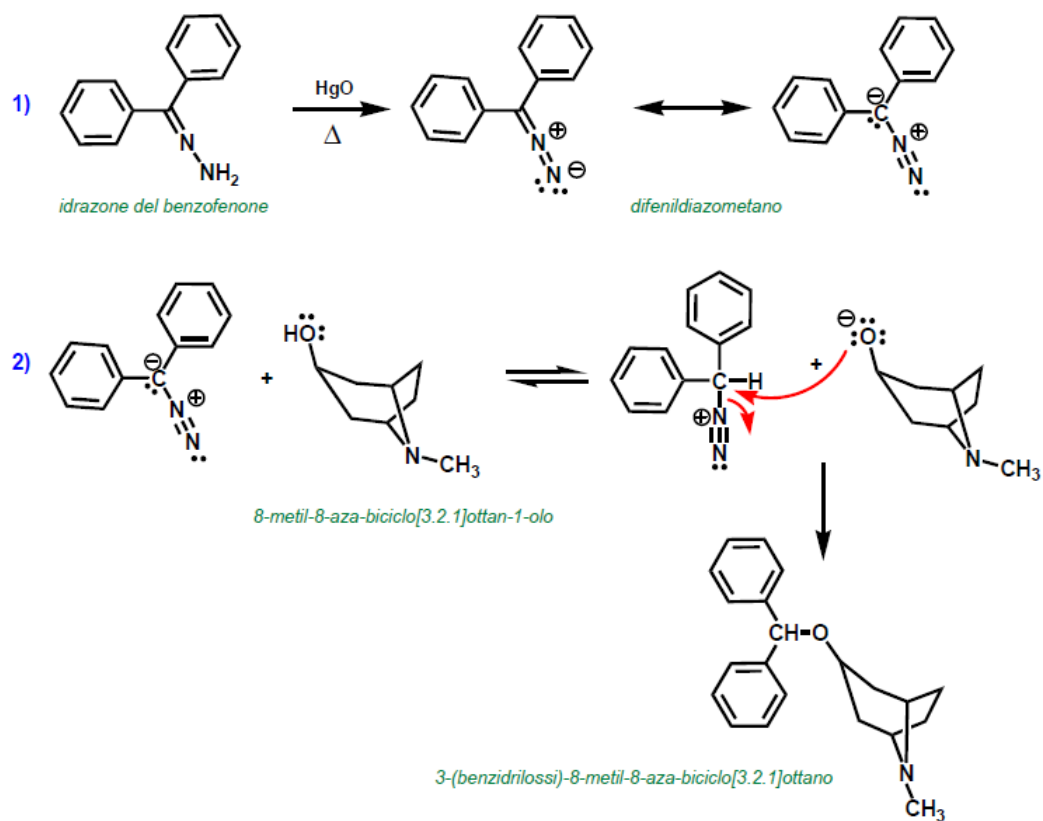


meccanismo della condensazione di Mannich:



ANNOTAZIONI

BENZATROPINA



ANNOTAZIONI

Capitolo Ventiduesimo

Stimolanti del Sistema Nervoso Centrale

PUNTI CHIAVE

- ✓ Gli stimolanti del Sistema Nervoso Centrale (SNC) sono un gruppo di sostanze accomunate dalla capacità di potenziare, anche se in modi differenti, la neurotrasmissione centrale. Possono essere suddivisi in tre categorie: Analettici, Psicoanalettici e Psicodislettici.
- ✓ Le amfetamine, essendo state a lungo sfruttate per la loro azione anoressizzante, hanno costituito negli ultimi anni il punto di partenza per la sintesi di farmaci antiobesità.
- ✓ La Cocaina è uno stimolante psicomotorio, che vanta un diffuso utilizzo voluttuario.
- ✓ La Nicotina è una sostanza stimolante capace di attivare i recettori nicotinici dell'acetilcolina espressi sia a livello gangliare, sia muscolare.
- ✓ Le xantine comprendono la Caffaina, la Teofillina e la Teobromina, basi puriniche contenute in bevande quali caffè, tè e cacao.
- ✓ Le sostanze psicodislettiche sono molecole capaci di provocare cambiamenti significativi della percezione, modificando l'umore dell'individuo senza perturbare il sistema nervoso autonomo. Sono conosciute anche con il termine psichedeliche che si riferisce alla loro capacità di arricchire la psiche e ampliare le sensazioni visive.

22.1 INTRODUZIONE

Gli stimolanti del Sistema Nervoso Centrale (SNC) sono un gruppo di sostanze accomunate dalla capacità di potenziare, anche se in modi differenti, la neurotrasmissione centrale. Possono essere suddivisi in tre categorie:

1. **Analettici**, sostanze stimolanti del respiro e del cuore, impiegate per antagonizzare la depressione respiratoria conseguente a un sovradosaggio di anestetici generali, analgesici narcotici o ipno-sedativi. A dosi elevate questi farmaci provocano convulsioni.
2. **Psicoanalettici**, sostanze impiegate nelle depressioni funzionali e psichiche. Gli psicoanalettici, a loro volta, si ripartono in:
 - a. Tímolettici (composti triciclici)
 - b. Tímeretici (anti-MAO)
 - c. Stimolanti Psicomotori (Caffeina, Amfetamino-simili, Cocaina)
3. **Psicodislettici**, deviatori della psiche che causano cambiamenti temporanei importanti del pensiero, della percezione e dell'umore di un individuo, con perturbazioni limitate del sistema nervoso autonomo. I psicodislettici hanno scarsa rilevanza terapeutica, ma un elevato potenziale d'abuso e tossicità cronica.

In questo capitolo saranno approfonditi gli stimolanti psicomotori e i psicodislettici che, pur essendo utilizzati essenzialmente a scopo voluttuario, hanno rappresentato la base per lo sviluppo di farmaci con azione antiobesità. Gli stimolanti psicomotori, infatti, potenziano l'efficienza psichica e fisica, essendo capaci di sollevare il morale e accrescere lo stimolo. Del resto, prima di scoprirne gli effetti tossici, queste sostanze erano adoperate per controllare gli stati di affaticamento e la diminuzione di concentrazione e produttività.

Come è possibile osservare nella figura 1, gli stimolanti psicomotori agiscono sulle vie neuronali, noradrenergiche e serotoninergiche. Ciò spiega il motivo per cui queste molecole

modificano lo stato di vigilanza, l'umore, l'attenzione, l'appetito, l'impulsività, l'aggressività, la sessualità e l'affettività (figura 2). È importante sottolineare che possono tuttavia avere effetti molto differenti e che un uso prolungato e acritico può provocare crisi circolatorie gravi o addirittura la morte.

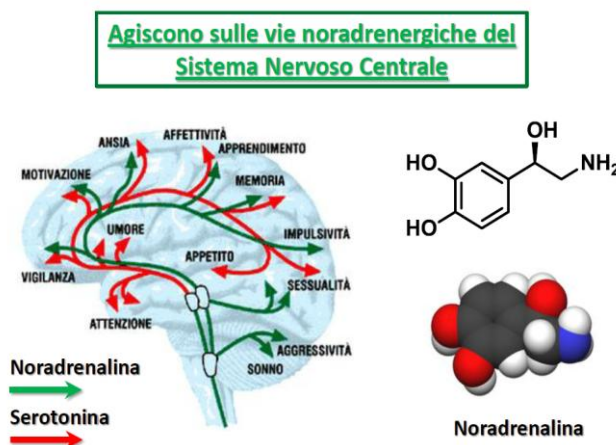


Figura 1 - Stimolanti psicomotori

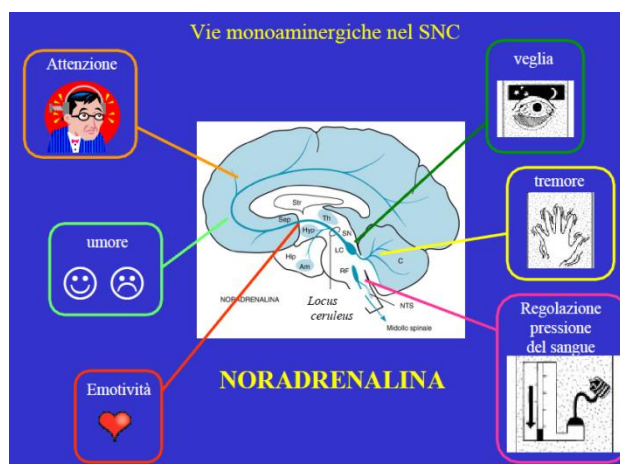


Figura 2 - Principali effetti degli stimolanti psicomotori

Gli stimolanti psicomotori mostrano, inoltre, effetti dose dipendenti e la loro attività sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) può indurre fenomeni di abuso-dipendenza. L'abuso di queste sostanze ha effetti su una particolare area cerebrale, localizzata a livello mesolimbico dove è presente il cosiddetto circuito della gratificazione (a questo proposito si veda anche il capitolo sugli analgesici narcotici di questo volume), il quale media le sensazioni associate all'eccitazione e al piacere. Tale circuito interessa neurotrasmettitori come il GABA, la dopamina e la noradrenalina. La noradrenalina ha un ruolo significativo poiché dalla zona del nucleus accumbens investe la corteccia prefrontale, la quale è sensibile alla stimolazione di numerose sostanze d'abuso attraverso la via dopaminergica. Quest'ultima è sottoposta al controllo del circuito del GABA e di altri sistemi collaterali; per tale ragione, quando si parla di rilascio di endorfine si fa implicitamente riferimento a quella sensazione di benessere psico-fisico (figura 3).

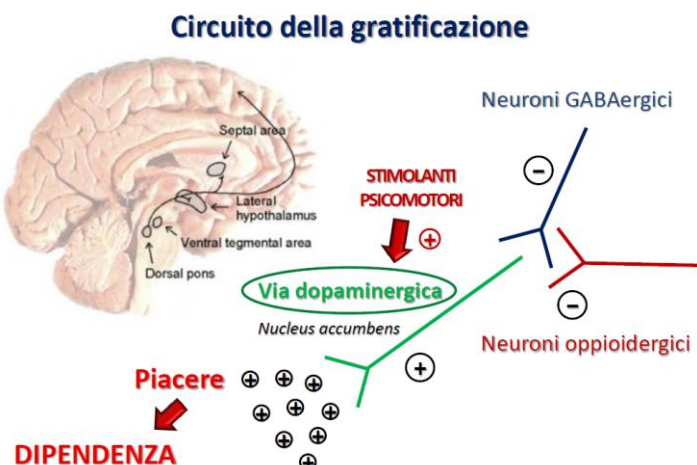


Figura 3 - Stimolanti psicomotori: sostanze d'abuso

22.2 MECCANISMO D'AZIONE DEGLI STIMOLANTI CENTRALI

Le sostanze stimolanti, pur agendo sulle vie noradrenergiche, non hanno il farmacoforo della noradrenalina. Questa ammina biogena attiva il proprio recettore mediante tre tipi di interazioni (figura 4):

- il legame ionico della ammina protonata ($-\text{NH}_3^+$) con il gruppo carbossilato ($-\text{COO}^-$) dell'aspartato 113 (Asp-113) presente nel sito recettoriale;
- il π -stacking dell'anello aromatico con la fenilalanina 290 e il legame idrogeno tra il gruppo idrossilico ($-\text{OH}$) e la controparte recettoriale;
- i legami idrogeno dei gruppi idrossilici ($-\text{OH}$) catecolici con la serina 207 e 204 del recettore che ne permettono l'attivazione.

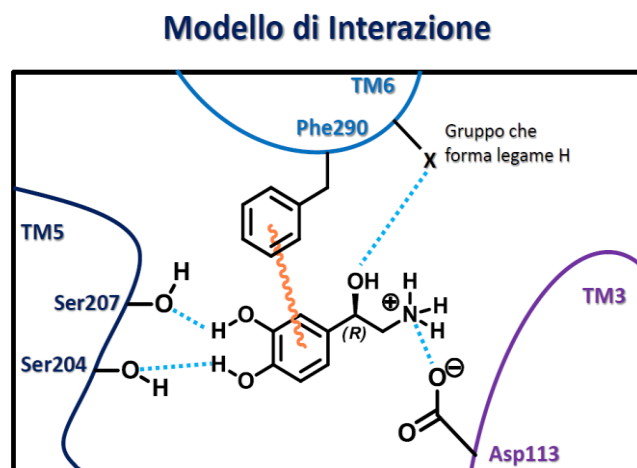


Figura 4 - Noradrenalina/ recettore adrenergico

Come si potrà notare dalle strutture degli stimolanti psicomotori presenti nelle prossime pagine, queste sostanze non possiedono un farmacoforo ben definito poiché, agendo con meccanismi d'azione diversi, interessano non solo le vie noradrenergiche, ma anche quelle dopaminergiche e serotoninergiche.

22.3 STIMOLANTI PSICOMOTORI: SIMPATICOMIMETICI

I simpaticomimetici sono alcaloidi, sostanze naturali basiche, ricavati dall'*Ephedra*, quali l'**Efedrina** e la **Pseudoefedrina**. Come illustrato nella figura 5, queste sostanze hanno una parte del farmacoforo della noradrenalina, caratterizzata da una funzione amminica protonabile, un anello aromatico e un gruppo idrossilico (-OH) in posizione 1. Il loro meccanismo d'azione risiede nell'agonismo sui recettori α e β adrenergici, sebbene queste sostanze, avendo, come detto, una parte del farmacoforo della noradrenalina, superano la Barriera Emato Encefalica (BEE) solo se assunti in dosi elevate. In passato, l'Efedrina e la Pseudoefedrina erano somministrate a dosi terapeutiche per accelerare la frequenza cardiaca, fungendo da agonisti β_1 , e per ottenere una bronco-dilatazione, fungendo da agonisti β_2 . Prima della scoperta dei β_2 agonisti (si veda il capitolo dei farmaci adrenergici presente in questo volume), l'Efedrina era infatti usata come antiasmatico. Attualmente, le sostanze che contengono Efedrina sono classificate come dopanti e somministrate solo a bassi dosaggi negli spray decongestionanti nasali.

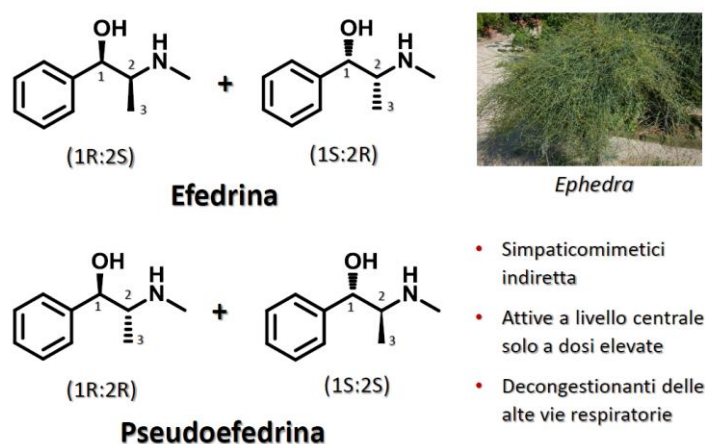
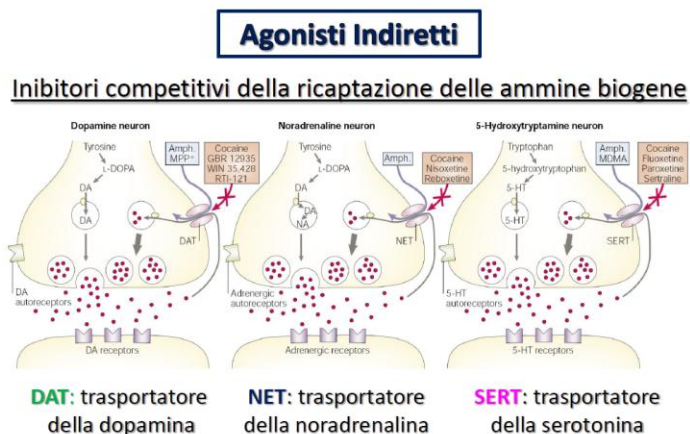


Figura 5 - Stimolanti psicomotori

22.4 STIMOLANTI PSICOMOTORI: DERIVATI DELL'AMFETAMINA

I derivati amfetaminici possiedono una lipofilia fortemente incrementata rispetto ai simpaticomimetici (eliminazione del gruppo ossidrilico (-OH) in posizione β). Questa caratteristica strutturale permette un'azione mirata al SNC.



NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE VOLUME 4 | JANUARY 2003 | 13

Figura 6 - Amfetamine: meccanismo d'azione

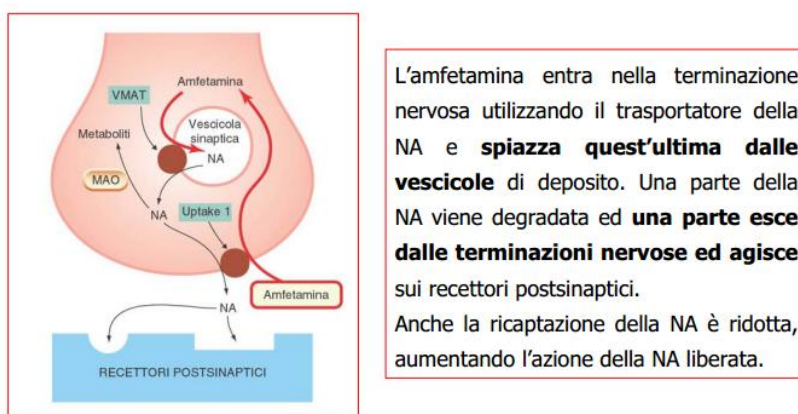


Figura 7 - Amfetamine: meccanismo d'azione

Questi derivati sono inibitori competitivi della ricaptazione delle monoamine biogene (figure 6 e 7). In altre parole, le amfetamine competono con il neurotrasmettitore per il trasportatore deputato alla ricaptazione a livello presinaptico, senza causare il blocco del trasportatore poiché sfruttano quest'ultimo per entrare nella cellula. Una volta nell'assoplasma, le amfetamine fanno il loro ingresso nelle vescicole di deposito, spiazzando progressivamente il neurotrasmettitore: al crescere dei livelli di amfetamina, il neurotrasmettitore entra sempre meno nella vescicola e, di conseguenza, resta nel citosol esponendosi alla degradazione enzimatica. Il verificarsi di tale condizione è testimoniata dall'effetto catatonico che si osserva nei soggetti nelle fasi di abuso.

È importante ricordare che le amfetamine, pur non essendo delle sostanze agoniste, inducono tolleranza, in quanto a livello del neurone presinaptico si sostituiscono al neurotrasmettitore, diminuendo la quota che attiva i recettori postsinaptici. Per cui l'organismo necessita di dosi maggiori di amfetamine per aumentare, tramite l'inibizione della ricaptazione, il neurotrasmettitore nel vallo sinaptico e, di conseguenza, l'effetto stimolante.

Tra i derivati amfetaminici si ricordano la **Metamfetamina**, la **Fentermina**, la **Clorfentermina**, la **Benzfetamina**, la **Fenilpropanolamina**, il **Dietilpropione**, la **Propilesedrina**, la **Fenmetrazina**, la **Fendimetrazina** e il **Pipradolo** (figure 8 e 9).

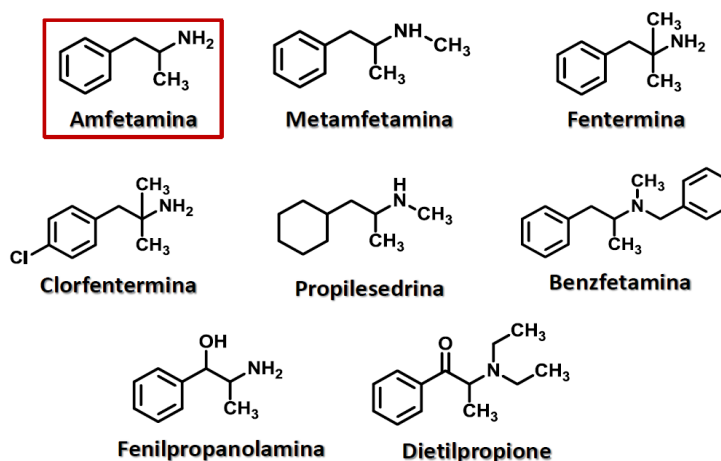


Figura 8 - Derivati dell'Amfetamina

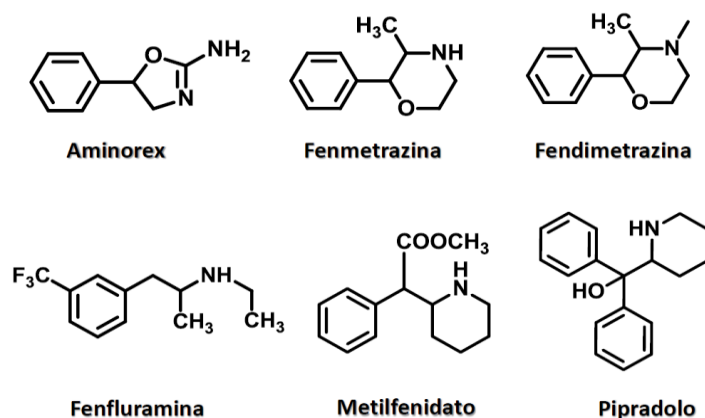


Figura 9 - Derivati dell'amfetamina

Tutte le molecole derivate dalla amfetamina hanno generalmente un gruppo metile (-CH₃) in più in posizione α rispetto al gruppo amminico (-NH₂), che ha il compito di rallentarne la metabolizzazione. Queste molecole, del resto, sono metabolizzate dalle MAO, enzimi FAD-dipendenti, che, prima, ossidano il carbonio in posizione α all'ammina e, poi, la eliminano.

La Metamfetamina è più potente della amfetamina perché, presentando un gruppo metile (-CH₃) in più, è più lipofila. Anche la Fentermina è più potente dell'amfetamina a causa però della metabolizzazione rallentata per la presenza di due metili. La Clorfentermina presenta, invece, un atomo di cloro sul fenile che mima, seppur in maniera debole, uno dei gruppi idrossilici (-OH) dell'anello catecolico: l'agonismo parziale, pertanto, è intensificato. La Fenilpropanolamina ha una maggiore distribuzione a livello periferico, piuttosto che a livello centrale, per la presenza del gruppo idrossilico (-OH). Il Dietilpropione ha un gruppo chetonico che gli conferisce una maggiore selettività verso il recettore adrenergico rispetto al recettore dopaminergico; questa funzione è meno idrofila rispetto al gruppo idrossilico (-OH), determinando una maggiore azione a livello centrale. La Propilesedrina ha un'ammina secondaria che rappresenta l'unico punto farmacoforico della molecola, per cui è un potente inibitore della ricaptazione delle monoamine biogene. La Fenmetrazina e Fendimetrazina possiedono come punti farmacoforici un atomo di azoto protonabile, un anello aromatico e un atomo di ossigeno in un eterociclo che mima il gruppo idrossilico (-OH) delle ammine biogene. Il Metilfenidato presenta il farmacoforo dell'amfetamina, ma con una funzione esterea che guida la farmacocinetica e permette, in quanto più lipofilo, un buon assorbimento a livello intestinale e una maggiore azione a livello periferico in seguito all'idrolisi dell'estere. Anche il Pipradolo, presentando un gruppo idrossilico (-OH) su un carbonio terziario, ha una significativa attività a livello periferico. Il Metilfenidato e il Pipradolo sono usati in età infantile per combattere le enuresi notturne e per migliorare lo stato di vigilanza.

Relazioni struttura-attività

- La diminuzione della distanza tra l'anello aromatico e l'azoto riduce l'attività analettica.
- Nella serie morfolinica l'attività diminuisce con l'introduzione di sostituenti sul nucleo aromatico, o rimpiazzando quest'ultimo con un eterociclo.
- L'attività rimane invece comparabile sostituendo l'anello piperidinico con 3-tetraidroisochinolili, 3-tiomorfolili, 2-pirrolidili.

Figura 10 - Relazioni struttura-attività (SAR) delle amfetamine

Le amfetamine producono, oltre ai sopracitati effetti sul circuito della gratificazione, una iperstimolazione noradrenergica a livello del SNC, la quale si riflette sulla seguente gamma di azioni:

1. Aumento dello stato di allerta;
2. Diminuzione del senso di fatica;
3. Inibizione dell'appetito;
4. Insorgenza dell'insonnia;
5. Aumento dell'irritabilità.

Inoltre, a livello cardiovascolare, le amfetamine possono indurre palpitazioni, dolore anginoso, aritmie, ipertensione e, eventualmente, anche casi di collasso.

PER SAPERNE DI PIÙ
Amfetamina e senso della fame

I derivati dell'amfetamina sono stati usati negli anni Settanta come sostanze anoressizzanti perché provocano iperstimolazioni a livello del centro di controllo dell'appetito (localizzato nell'ipotalamo laterale), che tende a scomparire entro le prime due settimane dalla prima assunzione.

22.5 STIMOLANTI PSICOMOTORI: LA COCAINA

La Cocaina è uno stimolante psicomotorio che vanta un diffuso utilizzo voluttuario. La somministrazione di questa sostanza avviene per via endonasale o sotto forma di fumo, determinando, mediante una reazione di *trans* esterificazione, un blocco prolungato delle proteine ricaptatrici della noradrenalina, dopamina e serotonina (figura 11). Infatti, per ripristinare la funzionalità del ricaptatore è necessario un periodo mediamente lungo, durante il quale il soggetto avverte un senso di eccitazione e onnipotenza.

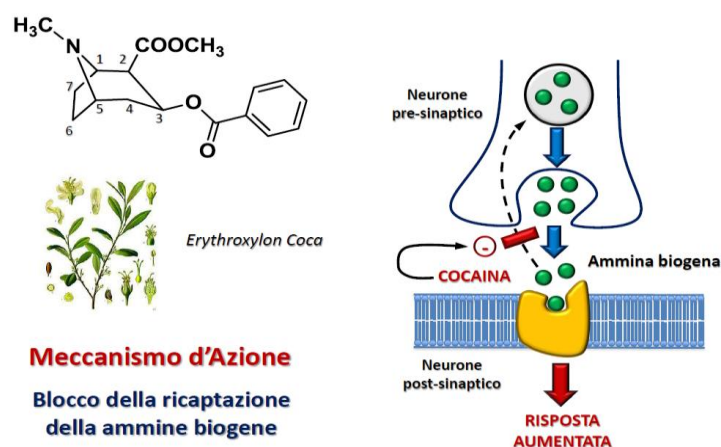


Figura 11 - Stimolanti psicomotori: Cocaina

La struttura molecolare della Cocaina ha una lipofilia tale che le consente di attraversare in modo ottimale la BEE e per questo motivo la sua attività sul circuito della gratificazione ha effetti particolarmente intensi. Ciò implica che all'atto della sospensione della sostanza ne derivi una sindrome di astinenza che può essere spiegata attraverso il fenomeno della up-regulation. La membrana post-sinaptica, durante l'attività della Cocaina, sovraesprime i propri recettori per far fronte all'intenso firing eccitatorio. La sospensione della droga genera, pertanto, quantità inferiori di mediatore endogeno rispetto alla popolazione recettoriale ricevente il segnale. Il fenomeno di astinenza, chiamato *craving*, deriva dal fatto che l'incontrollata stimolazione dopaminergica fa da segnale per la sintesi di una proteina CREB. Questa proteina si lega al DNA, inducendo l'espressione di dinorfine quali sostanze implicate nell'inibizione del rilascio di dopamina al VTA.

Nelle figure 12 e 13 sono indicate le attività farmacologiche della Cocaina.

Effetti Farmacologici

- **Sistema Nervoso Centrale:** stimolazione della corteccia e del tronco encefalico, aumento potenza mentale e induzione di una sensazione di benessere ed euforia, senso di **eccitazione** e onnipotenza; allucinazioni, idee deliranti e paranoia; stimolazione attività motoria, alte dosi causa tremori e convulsioni, seguiti da depressione respiratoria e vasomotoria
- **Sistema Nervoso Simpatico:** **tachicardia**, ipertensione, dilatazione pupillare e vasocostrizione periferica ("attacca e fuggi"); aritmie cardiache spesso fatali

Usi Terapeutici

- Anestesia Locale in interventi chirurgici del naso e dell'orecchio
- Unico anestetico locale ad azione vasocostrittrice

Figura 12 - Stimolanti psicomotori: Cocaina

Effetti indesiderati

- **Ansia:** può scatenare reazioni ansiose acute, accompagnate da aumento della pressione sanguigna, sudorazione e paranoia.
- **Depressione:** dopo un uso prolungato la sospensione della cocaina è seguita da grave depressione fisica e dell'umore a causa della deplezione delle ammine biogene.
- **Perforazione Setto Nasale:** la costrizione dei vasi del naso può causare ischemia del tessuto nasale. La prolungata vasocostrizione che accompagna l'inalazione cronica di cocaina può portare a necrosi e perforazione del setto nasale.

Figura 13 - Stimolanti psicomotori: Cocaina

22.6 STIMOLANTI PSICOMOTORI: LA NICOTINA

La Nicotina è una sostanza stimolante capace di attivare i recettori nicotinici dell'acetilcolina espressi sia a livello gangliare, sia muscolare (figura 14).



Meccanismo d'Azione

- A basse dosi, stimolazione gangliare per depolarizzazione
- Ad alte dosi, causa blocco gangliare

Azioni

1. **SNC:**
 - A basse dosi, attivazione della vigilanza e rilassamento; miglioramento dell'attenzione, dell'apprendimento; euforia
 - Ad alte dosi, paralisi respiratoria centrale e grave ipotensione
2. **Effetti periferici:**
 - A basse dosi, aumento di: pressione sanguigna frequenza cardiaca, peristalsi e secrezioni
 - A dosi elevate, ipotensione e blocco vescicale ed intestinale

Figura 14 - Stimolanti psicomotori: Nicotina

I **recettori nicotinici** sono recettori ionotropici, vale a dire recettori canale (figura 15).

Sottotipi	Localizzazione	Risposta
<i>Muscolare (N_M)</i>		
$(\alpha_1)_2\beta_1\delta\epsilon$ $(\alpha_1)_2\beta_1\delta\gamma$	Giunzione neuromuscolare: post-sinaptico	EPSP, $\uparrow Na^+$ $\downarrow K^+$ (contr. muscolo striato)
<i>Gangliare (N_N)</i>		
$(\alpha_3)_2(\beta_4)_3$	Gangli autonomi: post-sinaptico	EPSP, $\uparrow Na^+$ $\downarrow K^+$ (neurotrasmissione)
<i>Neuronale (N_N)</i>		
$(\alpha_4)_2(\beta_2)_3$	Cervello: pre- e post-sinaptici	Eccitatoria $\uparrow Na^+$ $\downarrow K^+$ (neurotrasmissione)
$(\alpha_7)_5$	Cervello: pre- e post-sinaptici	Eccitatoria $\uparrow Ca^{2+}$ (neurotrasmissione)

↑ ingresso ↓ fuoriuscita

Figura 15 - Recettori nicotinici

La Nicotina ha le seguenti attività farmacologiche:

- A livello del SNC, a basse dosi, determina un aumento dello stato di vigilanza e un miglioramento dell'attenzione; a dosi elevate induce paralisi respiratoria centrale e grave ipotensione.
- A livello periferico, a basse dosi, determina un aumento della pressione sanguigna, della frequenza cardiaca, della peristalsi intestinale e delle secrezioni; a dosi elevate induce ipotensione e blocco vescicale e intestinale.

La Nicotina non ha un uso terapeutico, ma solo di tipo voluttuario, limitato al fumo di sigaretta. A questo proposito, sono state sintetizzate alcune molecole per contrastare l'assunzione abituale della Nicotina, come per esempio il **Bupropione** che inibisce il *re-uptake* della dopamina nel "circuitto della gratificazione", riducendo la dipendenza psichica del fumo da sigaretta (figura 16).

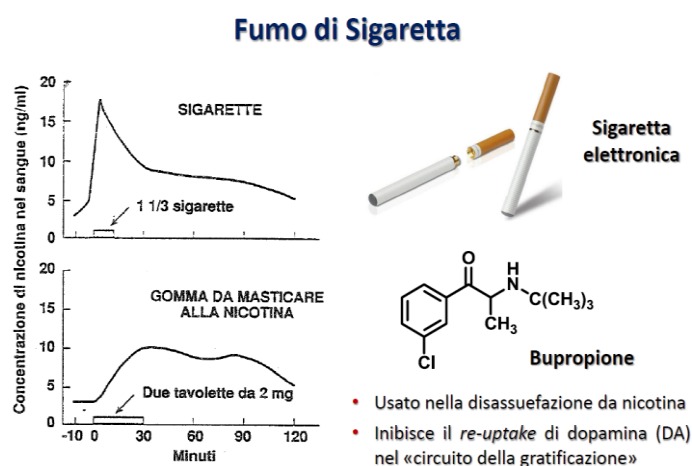
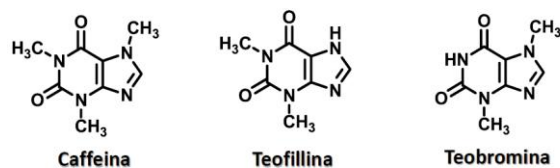


Figura 16 - Stimolanti psicomotori: Nicotina

22.7 STIMOLANTI PSICOMOTORI: LE XANTINE

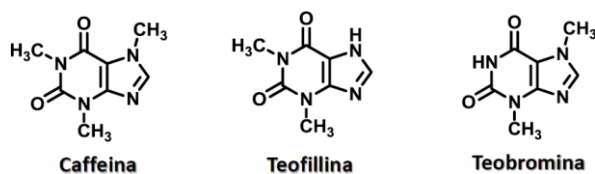
Le xantine comprendono la **Caffeina**, la **Teofillina** e la **Teobromina**, basi puriniche contenute in bevande quali caffè, tè e cacao (figure 17 e 18).



Blandi stimolanti del SNC contenuti nel caffè, nel tè e nel cacao



Figura 17 - Stimolanti psicomotori: Xantine



Bevanda	Contenuto di caffeina
Caffè preparato	100-150 mg/tazza
Caffè istantaneo	50-90 mg/tazza
Caffè decaffeinato	2-10 mg/ tazza
Tè	50-150 mg/tazza
Cola drink	35-55 mg/lattina
Cacao	230-280 mg teobromina/tazza

Figura 18 - Stimolanti psicomotori: Xantine

Il meccanismo d'azione delle xantine si basa sull'inibizione delle fosfodiesterasi, enzima che metabolizza l'AMP ciclico (cAMP) (figura 20).

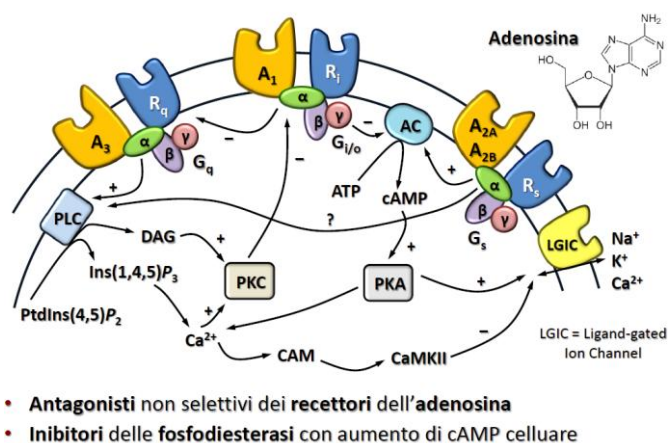


Figura 19 - Xantine: meccanismo d'azione

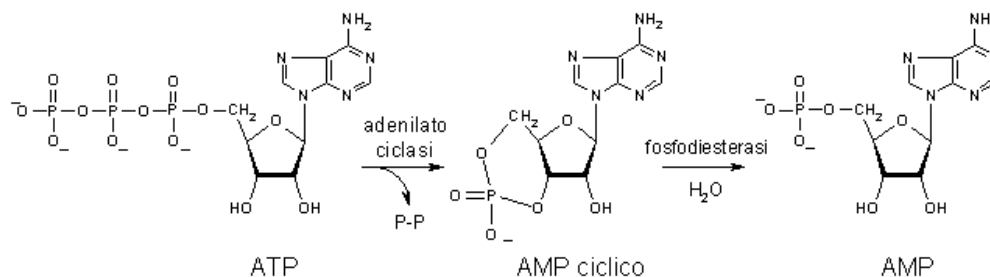


Figura 20 - Attività delle fosfodiesterasi

Queste sostanze inducono un aumento di cAMP citosolico, potenziando l'attivazione di tutte le proteine G_s sottese a specifici recettori cellulari (figura 21).

Localizzazione e Funzione

Recettore	Proteina G	Localizzazione	Effetti
A_1	$G_{i/o}$ (cAMP ↓)	• Cuore	• Riduzione frequenza cardiaca
A_{2A}	G_s (cAMP ↑)	• Coronarie • SNC	• Vasodilatazione coronarica • Riduzione tono dopaminergico SNC • Riduzione eccitabilità neuronale SNC
A_{2B}	G_s (cAMP ↑)	• Apparato respiratorio	• Broncospasmo
A_3	$G_{i/o}$ (cAMP ↓)	• Cuore • Muscolatura liscia • Neutrofili	• Effetto inotropo negativo • Contrazione muscolo liscio • Inibizione della degranulazione dei neutrofili

Figura 21 - Recettori adenosinici

Le basi xantiniche si comportano, quindi, da agonisti indiretti. Inoltre, queste sostanze agiscono anche da antagonisti non selettivi dei recettori dell'adenosina a cui sono sottese proteine G_i . Gli effetti mediati dai recettori adenosinici, riportati nella figura 20, non si presentano in maniera accentuata poiché questi recettori sono ancillari dei vari recettori a cui sono sottese le proteine G. Le xantine esercitano una serie di effetti farmacologici riassunti nella figura 22.

Tessuti	Azione
SNC Corteccia Midollo	Euforia, antifatica, blanda stimolazione, Incremento respirazione, stimolazione vasomotoria
Cardiaco	Aumento battito e frequenza cardiaci
Muscolatura liscia Vasi sanguigni Bronchioli	Vasodilatazione: periferica e coronarie Vasocostrizione: cerebrale Dilatazione
Muscolo scheletrico	Stimolazione
Reni	Diuretico
Tratto Gastrointestinale	Incremento secrezioni gastriche e metabolismo

Figura 22 - Xantine: effetti farmacologici

22.8 PSICODISLETTICI (O SOSTANZE PSICHEDELICHE)

Le sostanze **psicodislettiche** sono molecole capaci di provocare cambiamenti significativi della percezione, modificando l'umore dell'individuo senza perturbare il sistema nervoso autonomo. Queste sostanze presentano una componente psicotomimetica riferita a distorsioni della

percezione simili a quelle osservate in pazienti psicotici. Sono conosciute anche con il termine *psichedeliche*, che si riferisce alla loro capacità di arricchire la psiche e ampliare le sensazioni visive.

A questa classe di sostanze appartengono:

- a. **Cannabinoidi**
- b. **Derivati indolamminici**
- c. **Feniletilammine**
- d. **Altri psichedelici**

a) Cannabinoidi

I Cannabinoidi sono una famiglia di composti chimici presenti nella *Cannabis sativa*, capaci di interagire con i recettori CB₁ e CB₂. Questi recettori svolgono a livello presinaptico la stessa funzione dei recettori μ , k e δ delle encefaline, in quanto sono presinaptici e sottendono una proteina G_i (figure 23, 24, 25 e 26).

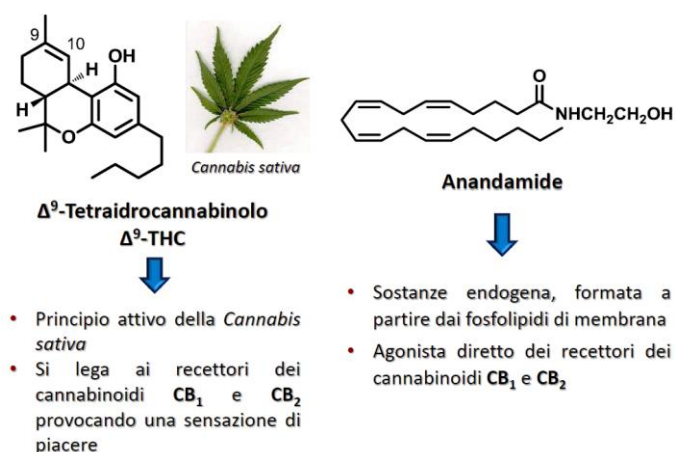


Figura 23 - Cannabinoidi

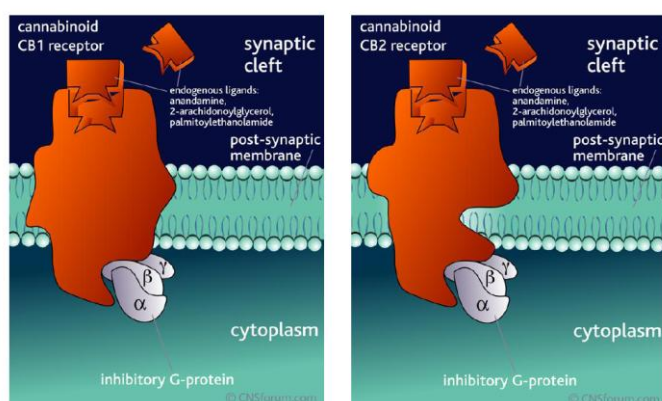
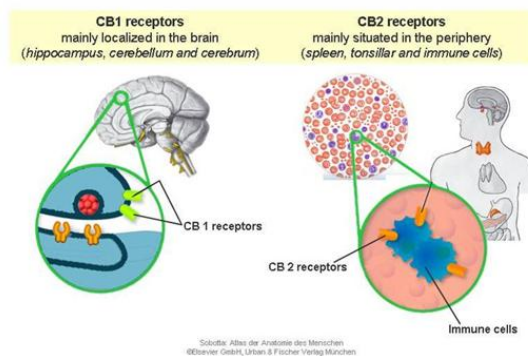


Figura 24 - Recettori CB₁ e CB₂

Figura 25 - Recettori CB_1 e CB_2

Meccanismo d'Azione

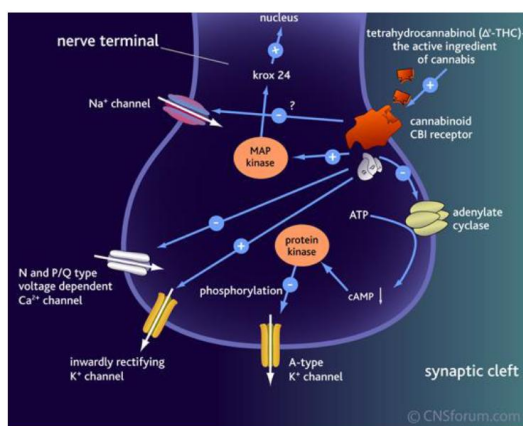


Figura 26 - Cannabinoidi

Il **Δ^9 -Tetraidrocannabinolo** (Δ^9 -THC) è uno dei più noti principi attivi della Cannabis sativa e per questo può essere considerato il capostipite della famiglia dei cannabinoidi.

Il ligando endogeno dei recettori CB_1 e CB_2 è l'**Anandamide**, vale a dire l'etanolammide dell'acido arachidonico, che come mostrato in figura 27 presenta una certa somiglianza con il Δ^9 -THC, soprattutto per quanto riguarda la porzione farmacoforica (figure 27 e 28).

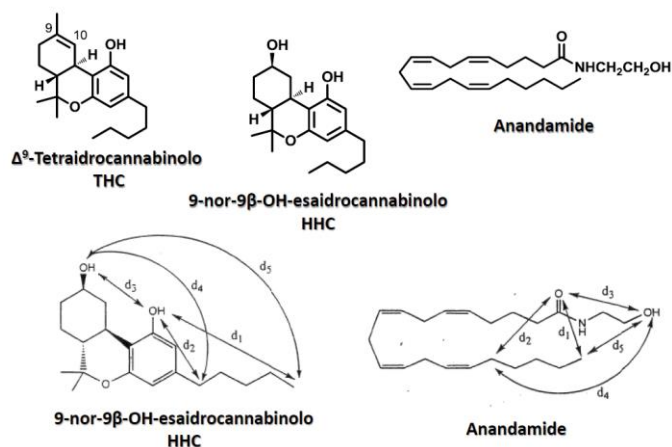


Figura 27 - Cannabinoidi: similarità strutturali

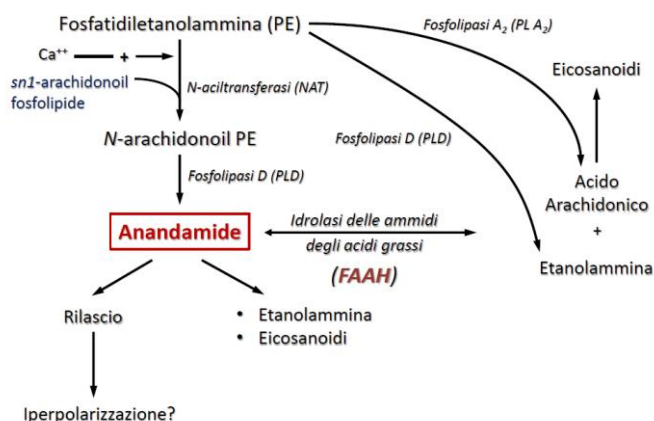


Figura 28 - Endocannabinoidi: sintesi e metabolismo

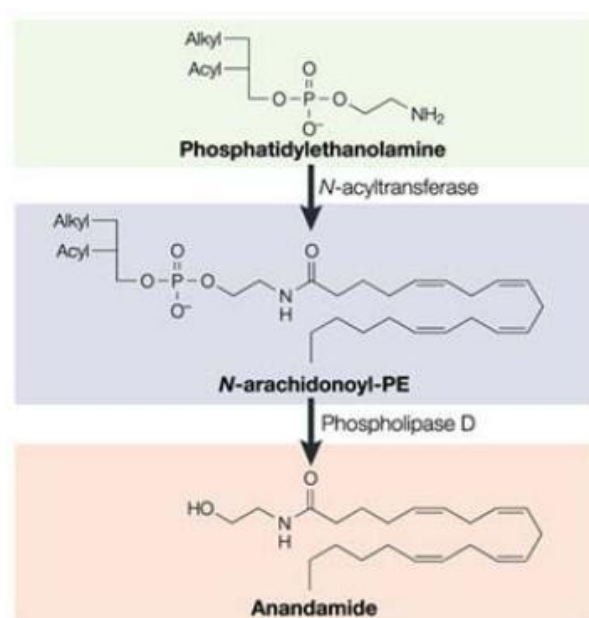


Figura 29 - Sintesi dell'Anandamide

I recettori dei cannabinoidi, una volta attivati, inducono tra l'altro anche uno stato di benessere, modulando il circuito della gratificazione. Il loro effetto può essere considerato morfino-simile. L'Anandamide interagisce con il sito recettoriale attraverso la porzione ammidica, mentre la porzione carboniosa si accomoda in una sacca lipofila del recettore. La porzione ammidica è soggetta a una reazione di idrolisi catalizzata dall'enzima FAAH (dall'inglese *Fatty Acid Amide Hydrolase*, ossia *Idrolasi delle Ammidi degli Acidi Grassi*) che libera etanolamina e acido arachidonico.

Nella cioccolata fondente è presente un composto, l'Etanolammide dell'acido oleico, molto simile all'Anandamide (figura 30).



Figura 30 - La cioccolata

Quando si mangia la cioccolata fondente, l'Etanolammide dell'acido oleico si lega all'enzima FAAH, ed è idrolizzata al posto dell'Anandamide. La cioccolata funziona così da agonista indiretto sui recettori CB₁ e CB₂ e induce un'intensa sensazione di piacere. Come si può notare nella figura 31, le strutture dell'Anandamide e dell'Etanolammide dell'acido oleico si sovrappongono quasi perfettamente.

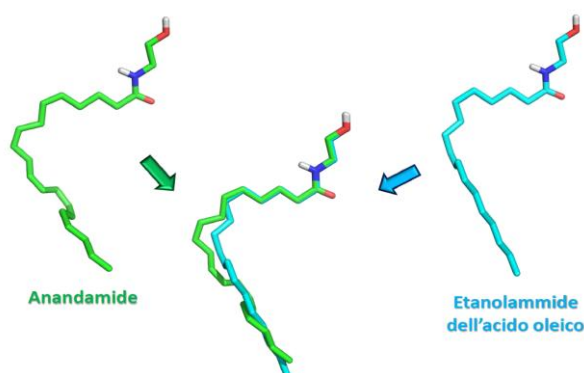
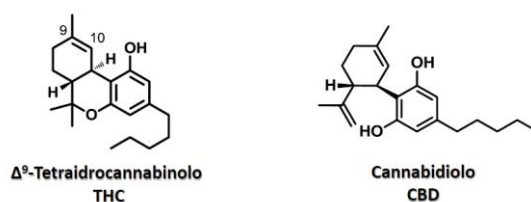


Figura 31 - Cioccolata e piacere

Negli ultimi anni i cannabinoidi hanno trovato un uso terapeutico. Per esempio, il **Sativex** è un farmaco a base di Δ⁹-THC e di cannabidiolo (CBD) utilizzato per il dolore neuropatico associato alla sclerosi multipla (figura 32).

**SATIVEX®**

- Formulazione a base di **Δ⁹-Tetraidrocannabinolo (THC)** e **cannabidiolo (CBD)**
- Il **CBD**:
 - è antagonista non specifico dei recettori CB₁ e CB₂ e dei recettori oppioidi μ e δ
 - ha effetti sedativi, ipnotici, antiepilettici, antidistonici, antiossidanti e antinfiammatori
 - potenzia l'efficacia analgesica del THC e ne riduce gli effetti collaterali
- Il **SATIVEX** è stato approvato per il trattamento del dolore neuropatico associato alla sclerosi multipla

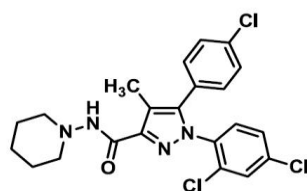
Figura 32 - Cannabinoidi

Relazioni struttura-attività

- 1) L'attività è legata alla presenza di un nucleo benzopiranoico.
- 2) L'attività permane se l'OH fenolico è esterificato o sostituito con NH_2 .
- 3) L'attività permane se sull'anello aromatico sono presenti gruppi ossidrilici o gruppi alchilici, mentre scompare con gruppi elettronattrattori ($-\text{COOH}$).
- 4) Il gruppo alchilico deve avere una lunghezza minima. La ramificazione aumenta l'attività.
- 5) I due metili geminali rappresentano la sostituzione ottimale per il pirano. Tale anello può essere sostituito con il suo isostero azotato. L'eliminazione dell'anello comporta una diminuzione di attività.
- 6) L'insaturazione dell'anello aliciclico può essere in 8, 9 o 10.
- 7) L'attività è massima si raggiunge quando la giunzione tra gli anelli cicloesenico e benzopiranoico è *trans*.

Figura 33 - Relazioni struttura attività (SAR) dei Cannabinoidi:

Inoltre, è molto interessante il caso degli agonisti inversi dei recettori CB_1 , come il **Rimonabant**, che diminuiscono il rilascio del neurotrasmettitore. Questo farmaco ostacola le attività che ha l'Anandamide a livello del tessuto adiposo. L'Anandamide facilita l'accumulo di grasso e ciò si traduce in livelli inferiori di apopectina che riduce la capacità dell'insulina di captare zuccheri. L'aumento di glicemia è tra i fattori che favoriscono l'instaurarsi della sindrome metabolica. Il Rimonabant è stato tuttavia ritirato dal commercio a causa dei gravi effetti collaterali (figura 34).

**Rimonabant**

- **Agonista inverso selettivo dei recettori CB_1**
- Azione centrale (cervello) e periferica (tessuto adiposo)
- Riduzione dell'appetito
- Usato come anoressizzante e come farmaco per smettere di fumare
- Ritirato dal commercio: favorisce l'insorgenza di gravi sindromi depressive, finanche ad istigare al suicidio

Figura 34 - Cannabinoidi: antagonisti recettoriali

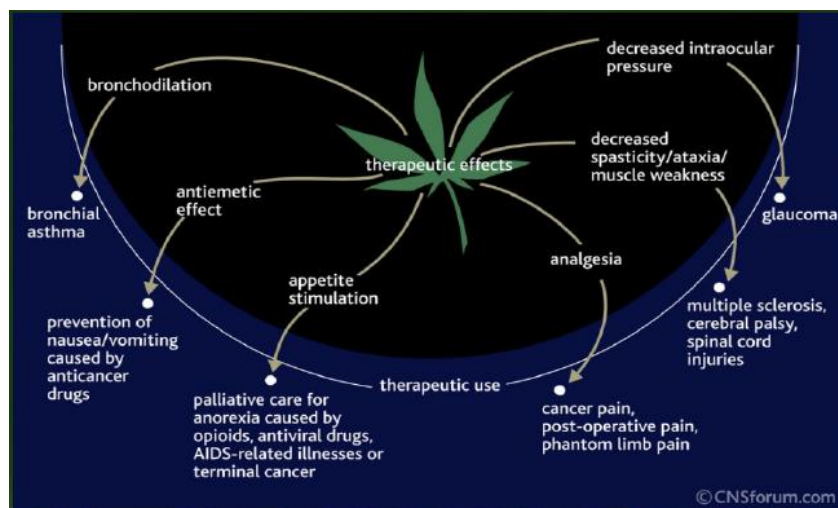


Figura 35 - Potenziali effetti terapeutici dei Cannabinoidi

b) Derivati indolamminici

I derivati indolamminici presentano nella loro struttura il farmacoforo della serotonina, della noradrenalina e della dopamina. Un tipico esponente di questa sottoclasse è l'acido lisergico, una sostanza di origine fungina che, trasformata nella corrispondente amide, la dietilammide dell'Acido Lisergico (LSD), esercita un effetto allucinogeno (figura 36).

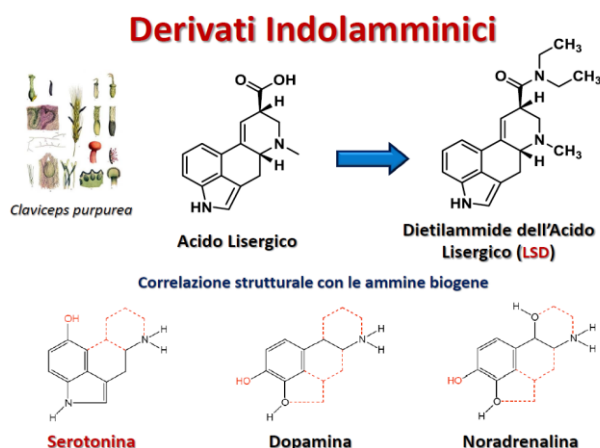


Figura 36 - Derivati indolamminici

L'effetto allucinogeno indotto dall'LSD può essere schematizzato nelle fasi illustrate nelle figure 37 e 38.

1. **Fase Somatica:** stimolazione del SNC, con modificazioni vegetative di natura psicosomatica
2. **Fase Sensoriale o Percettiva:** distorsioni sensoriali e pseudoallucinazioni, che sono poi gli effetti desiderati da chi assume LSD ("viaggio mentale")
3. **Fase Fisica:** si registrano gli effetti massimi, con cambiamenti di umore, disorganizzazione dei processi mentali, alterata percezione del tempo, depersonalizzazione, allucinazioni reali ed episodi psicotici



Figura 37 - Esperienza psichedelica indotta da LSD



Figura 38 - Evoluzione dell'autoritratto di un pittore consumatore abituale di LSD

Appartengono ai derivati indolamminici la **Dimetiltriptamina**, la **Psilocina**, la **Psilocibina**, la **Bufotenina**, l'**Armina**, sostanze che riprendono il farmacoforo della serotonina (figura 39).

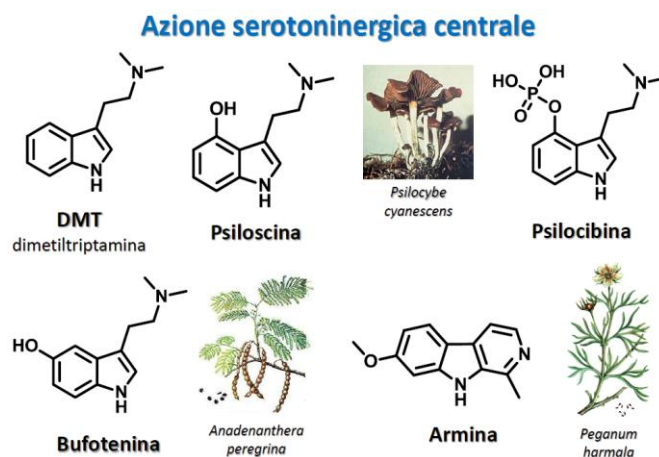


Figura 39 - Derivati indolamminici

c) Fenetilammine

Le fenetilammine sono caratterizzate dal farmacoforo della noradrenalina e della dopamina e, a causa della loro difficoltà a essere metabolizzate, sono definite *superagonisti adrenergici*. L'uso prolungato di queste sostanze porta alla morte neuronale coinvolgendo anche i neuroni della via nigro striatale (sintomi parkinsonigeni). A questa classe appartengono alcune sostanze di origine naturale, come la **Mescalina**, la **Miristicina**, l'**Elemicina**, e altre di tipo semisintetico come l'**Ecstasy** (figure 40 e 41).

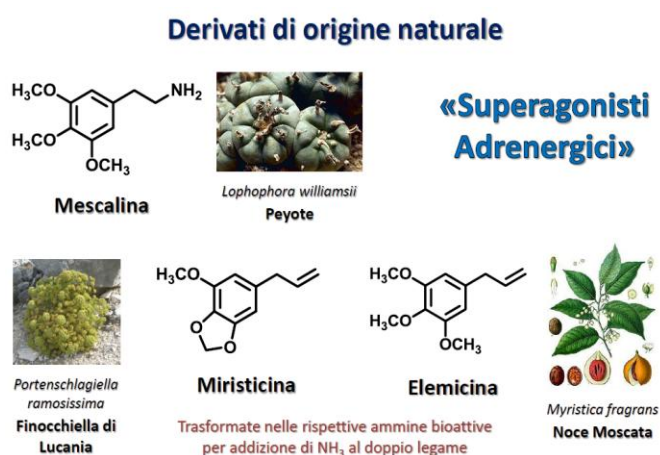


Figura 40 - Fenetilammine

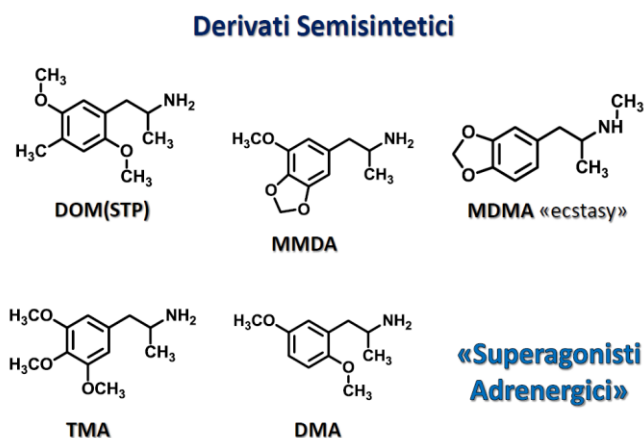


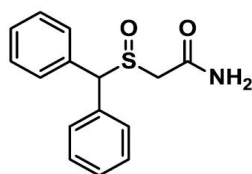
Figura 41 - Fenetilammine

La Miristicina e l'Elemicina presentano una funzione vinilica che, attraverso una reazione di trans-amminazione, è trasformata in un gruppo amminico (-NH₂).

L'Ecstasy è una molecola che riprende il farmacoforo della Metamfetamina e nella struttura diossolanica possiede due atomi di ossigeno che, non potendo essere metabolizzati, le conferiscono una lunga durata d'azione.

d) Altri psichedelici

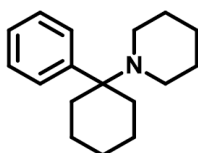
Altre sostanze psichedeliche sono il **Modafinil**, la **Fenciclidina** e la **Ketamina** (figure 42 e 43).



Modafinil

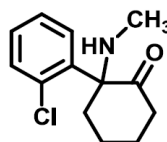
- Introdotto in terapia per il trattamento della narcolessia e dell'ipersonnia idiopatica, viene oggi utilizzato come **farmaco anti-timidezza!**
- Il meccanismo d'azione, ancora non del tutto chiaro, prevede l'**aumento del tono**:
 - **dopaminergico**, per inibizione del *re-uptake* della DA
 - **istaminergico**

Figura 42 - Sostanze dopaminergiche



Fenciclidina (PCP)

«polvere d'angelo»



Ketamina

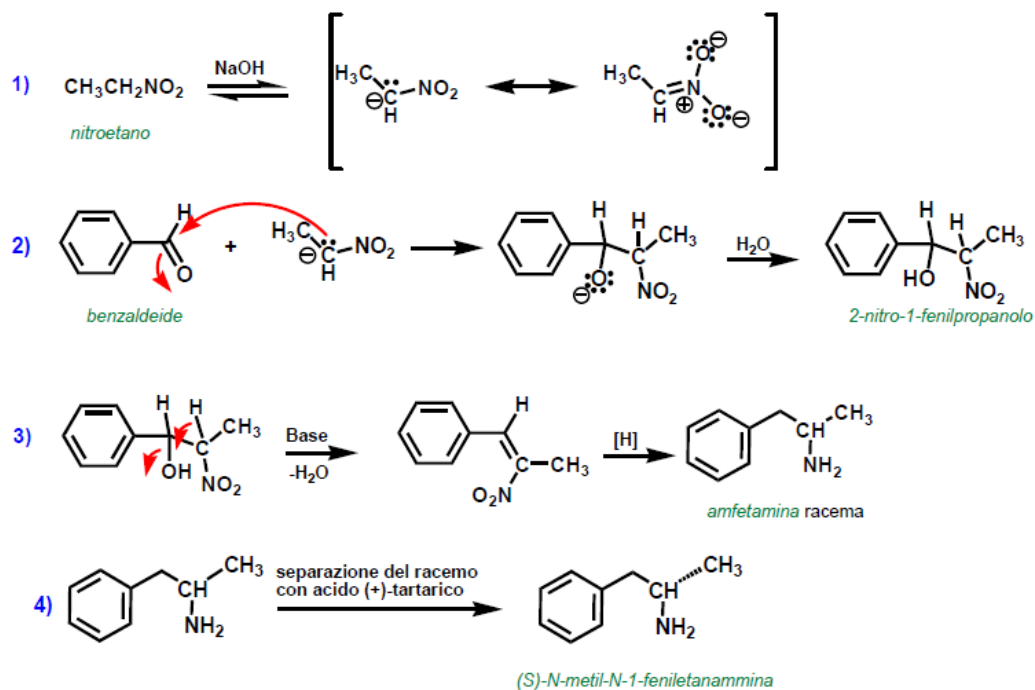
- Producono effetti di analgesia, amnesia e dissociazione psichedelica: **Antagonismo** al recettore NMDA ed **Agonismo** a livello di **recettori μ** degli **oppioidi** e **recettori sigma**.
- Non modificando la neurotrasmissione della serotonina
- Agiscono sui «**recettori PCP**», recentemente identificati

Figura 43 - Sostanze psichedeliche anestetiche

Il Modafinil è responsabile sia dell'aumento del tono dopaminergico, per l'inibizione del *re-uptake* della dopamina, sia del tono istaminergico, secondo un meccanismo non ancora del tutto compreso. Da un punto di vista strutturale, questa molecola presenta un gruppo amminico ($-\text{NH}_2$) protonabile in condizioni fisiologiche e due anelli aromatici che creano un ingombro sterico responsabile del blocco della proteina ricaptatrice.

La Fenciclidina e la Ketamina sono anestetici generali che mediano effetti di analgesia, amnesia e dissociazione psichedelica, agendo su alcuni recettori, recentemente identificati, noti come *PCP*.

AMFETAMINA



ANNOTAZIONI

Capitolo Ventitreesimo

Ipolipidemizzanti

PUNTI CHIAVE

- ✓ Nel torrente circolatorio sono presenti lipidi semplici, come i trigliceridi, e lipidi composti, come fosfolipidi e lipoproteine. I trigliceridi sono esteri della glicerina con acidi grassi a catena satura, monoinsatura o polinsatura. I fosfolipidi e le lipoproteine sono deputati al trasporto dei lipidi, come quelli derivanti dal colesterolo, nel plasma.
- ✓ Le fonti del colesterolo sono sia di natura esogena, ossia connessi alla dieta, sia endogena, ossia provenienti da diversi siti di localizzazione degli epatociti o dalla sintesi endogena del colesterolo.
- ✓ Gli ipolipidemizzanti sono farmaci finalizzati alla riduzione del colesterolo e/o dei trigliceridi in eccesso.
- ✓ Le dislipidemie sono patologie in cui si verifica un'alterazione del metabolismo lipidico e possono essere classificate nel modo seguente: (a) ipercolesterolemie, per cui i livelli plasmatici di colesterolo totale superano i 200 mg/dL; (b) ipertrigliceridemie, per cui i livelli plasmatici di trigliceridi superano i 150 mg/dL; (c) iperlipidemie combinate, per cui vi è coesistenza di ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia.
- ✓ I farmaci ipolipidemizzanti si suddividono in farmaci che riducono i trigliceridi nel sangue (fibrati e acido nicotinico) e farmaci che riducono il colesterolo (statine, resine leganti gli acidi biliari, Ezetimibe e Probucolo).

23.1 INTRODUZIONE

Gli ipolipidemizzanti sono farmaci finalizzati alla riduzione nel sangue del colesterolo e/o dei trigliceridi in eccesso. Nel torrente circolatorio, infatti, sono presenti lipidi semplici, come i trigliceridi, e lipidi composti, come fosfolipidi e lipoproteine (figura 1).

Lipidi

- **Lipidi semplici:** Trigliceridi (95% dei grassi corporei)
- **Lipidi composti:** Fosfolipidi e Lipoproteine (sistemi di trasporto dei lipidi nel plasma)
- **Lipidi derivati:** Colesterolo e suoi derivati (es. ormoni steroidei e acidi biliari)
- **Componenti strutturali delle membrane cellulari**
- **Forma di immagazzinamento di energia**
- **Precursori di importanti molecole biologiche**

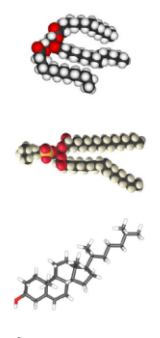


Figura 1 - Lipidi

I trigliceridi, che rappresentano il 95% dei grassi corporei, sono esteri della glicerina con acidi grassi a catena satura, monoinsatura o polinsatura. L'insaturazione di tali acidi ha una stereochimica di tipo *cis* che concede flessibilità e fluidità alle membrane cellulari costituite da trigliceridi e fosfolipidi. I lipidi semplici, per poter essere assorbiti, devono idrolizzarsi in acidi grassi e glicerolo. Questo processo è indotto dall'enzima lipasi pancreatica (figura 2 e 3).

La **lipasi pancreatica** catalizza l'idrolisi dei trigliceridi in digliceridi, monogliceridi, acidi grassi liberi e glicerolo

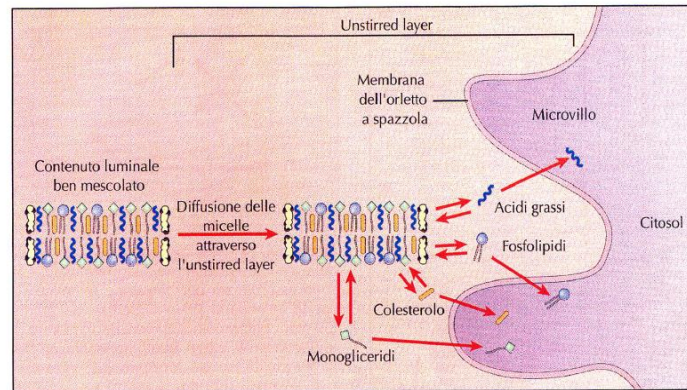


Figura 2 - Lipidi: assorbimento intestinale

I lipidi vengono sintetizzati *de novo* nelle cellule epiteliali dell'intestino tenue, incorporati nei chilomicroni e trasportati nei vasi linfatici

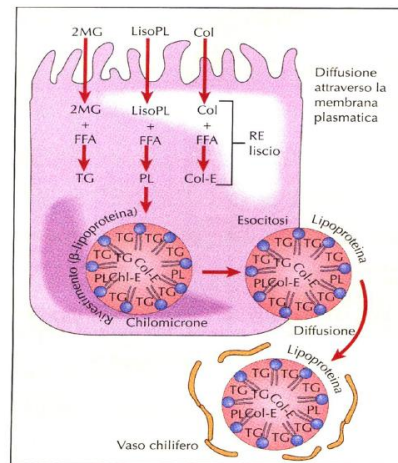


Figura 3 - Lipidi: assorbimento intestinale

I fosfolipidi e le lipoproteine sono deputati al trasporto dei lipidi, come quelli derivanti dal colesterolo, nel plasma. Il colesterolo (figura 4), oltre a essere un costituente delle membrane cellulari, è anche il precursore degli acidi biliari, della vitamina D e di una serie di ormoni, quali i corticosteroidi, gli estrogeni e i progestinici. Le fonti del colesterolo sono sia di natura esogena, ossia connessi alla dieta, sia endogena, ossia provenienti da diversi siti di localizzazione degli epatociti o dalla sintesi endogena del colesterolo.

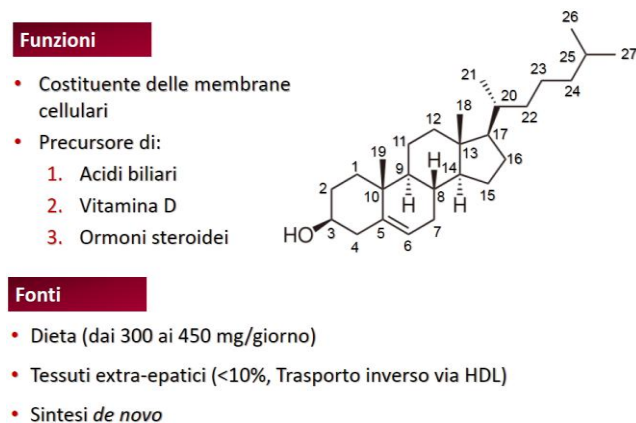


Figura 4 - Colesterolo

La sintesi del colesterolo si sviluppa a partire da quindici molecole di acetato che, attraverso continue dimerizzazioni, formano lo Squalene, convertito poi in Lanosterolo. Il Lanosterolo è il primo intermedio della catena sintetica che ricalca la struttura ciclopentanperidrofenantreina, caratteristica del colesterolo. Da questa molecola per ossidazione e decarbossilazione sono eliminati tre metili ($-\text{CH}_3$), due in posizione 4 e uno in posizione 14, ottenendo una molecola policiclica a ventisette atomi di carbonio, ossia il colesterolo (figure 5 e 6). È importante sottolineare che in tale processo sintetico, la tappa limitante è la formazione dell'acido mevalonico catalizzata dall'enzima idrossimetilglutaril-coenzima A reduttasi (HMG-CoA).

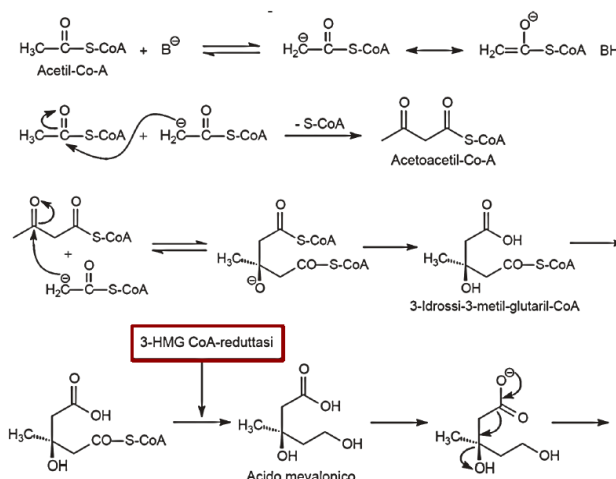


Figura 5 - Colesterolo: biosintesi (1)

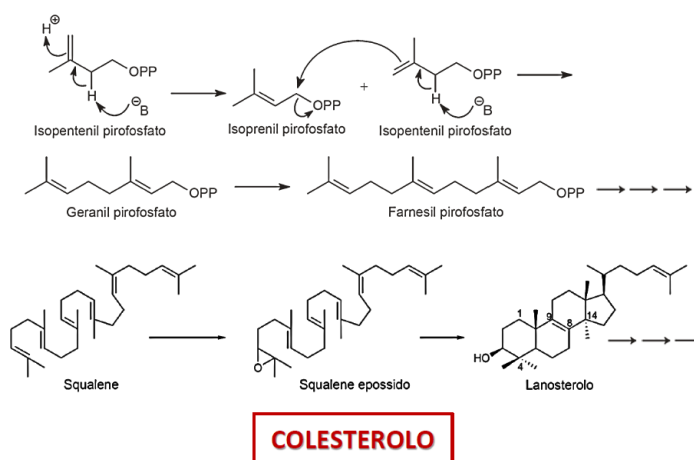


Figura 6 - Colesterolo: biosintesi (2)

23.2 ASPETTI GENERALI DEI MECCANISMI DI TRASPORTO DEI LIPIDI

I lipidi sono molecole insolubili nel plasma e, pertanto, sono assemblate in strutture semplici da trasportare nel sangue e in modo da essere riconosciute dai tessuti a cui sono destinate.

I trigliceridi sono assorbiti a livello intestinale sotto forma di acidi grassi e glicerolo per poi essere assemblati nuovamente. Queste molecole, quando sono libere nel torrente circolatorio, tendono ad aggregarsi tra loro e a formare delle goccioline che sono rese solubili soltanto se si accoppiano con delle proteine. Questo legame garantisce una faccia idrosolubile alla gocciolina lipidica, mantenendola in sospensione e impedendone l'aggregazione. In altre parole, tutti i lipidi nel sangue sono trasportati sotto forma di lipoproteine che consentono la sospensione nel torrente ematico e il riconoscimento da parte dei tessuti (figura 7).

Componente lipidica

- Trigliceridi
- Fosfolipidi
- Colesterolo ed esteri del colesterolo

Componente proteica

Funzioni:

- Trasporto dei lipidi (proprietà anfipatiche)
- Segnale per recettori di membrana (es. ApoB-100 per LDL-R)
- Modulazione enzimatica: ApoA-I → LCAT; ApoC-II → LPL

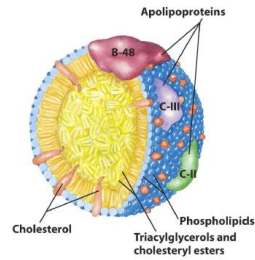
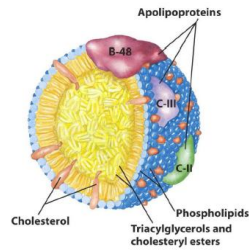


Figura 7 - Lipoproteine

Le lipoproteine hanno diverse dimensioni, che dipendono dalla quota di trigliceridi e di colesterolo che contengono (figura 8).



APOLIPOPROTEINE + LIPIDI

Responsabili del trasporto dei lipidi nel sangue

- Chilomicroni: trasporto di lipidi esogeni dall'intestino ai tessuti
- VLDL – IDL – LDL: trasporto di lipidi endogeni dal fegato ai tessuti
- HDL: trasporto di colesterolo dai tessuti periferici al fegato (trasporto inverso)

Figura 8 - Lipoproteine

I chilomicroni sono le lipoproteine più grandi che, costituite nel villo intestinale, sono trasportate nella vena porta che collega l'intestino con il fegato (figura 9).

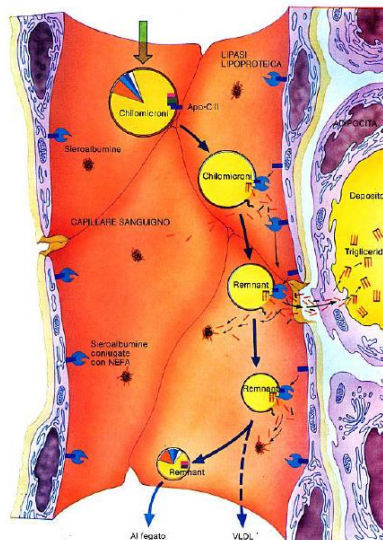


Figura 9 - Trasporto delle lipoproteine

A livello epatico, i chilomicroni sono addizionati a un'altra porzione proteica per mantenere il bilancio idro-lipofilo e formare una nuova classe di lipoproteine. Tali lipoproteine sono chiamate VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) e hanno dimensioni più piccole perché dai chilomicroni è sottratta una parte dei trigliceridi che viene depositata negli epatociti (figura 10).

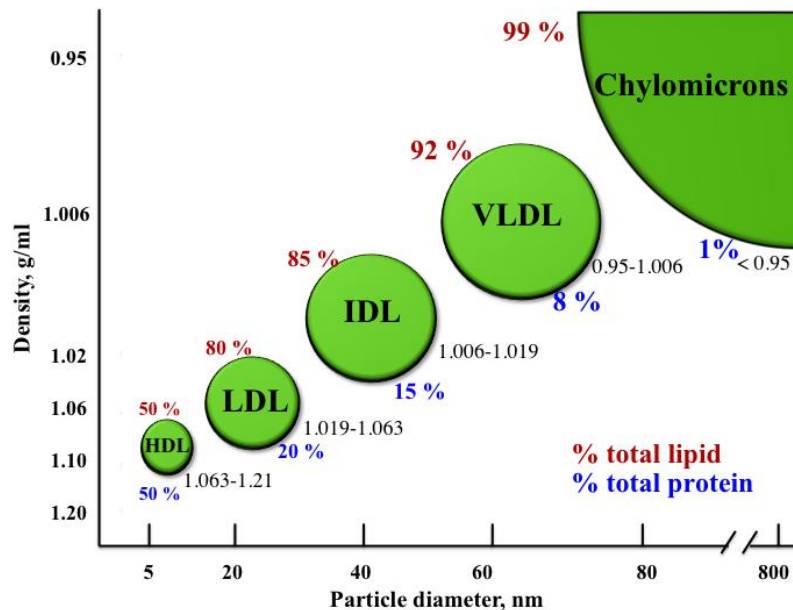


Figura 10 - Lipoproteine

Le VLDL subiscono durante il trasporto ematico altre trasformazioni, diventando prima IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) e in seguito LDL (*Low Density Lipoprotein*). Le diverse nomenclature delle lipoproteine dipendono dal diverso rapporto proteine/lipidi che determina una loro diversa densità. Nel passaggio da VLDL a LDL, alla lipoproteina sono sottratti lipidi, mentre la quota proteica originaria resta immutata, aumentandone la densità. L'aumento di densità è maggiormente rilevante quando le LDL si trasformano in HDL (*High Density Lipoprotein*), lipoproteine che contengono una minima parte di trigliceridi (5%) e una parte più consistente di colesterolo (20%) (figure 11 e 12).

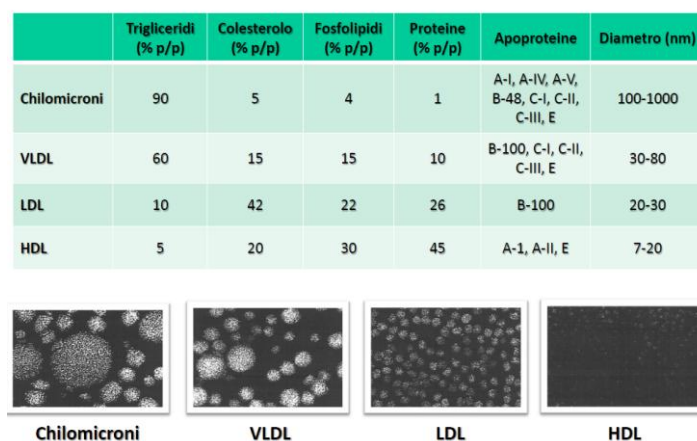


Figura 11 - Lipoproteine

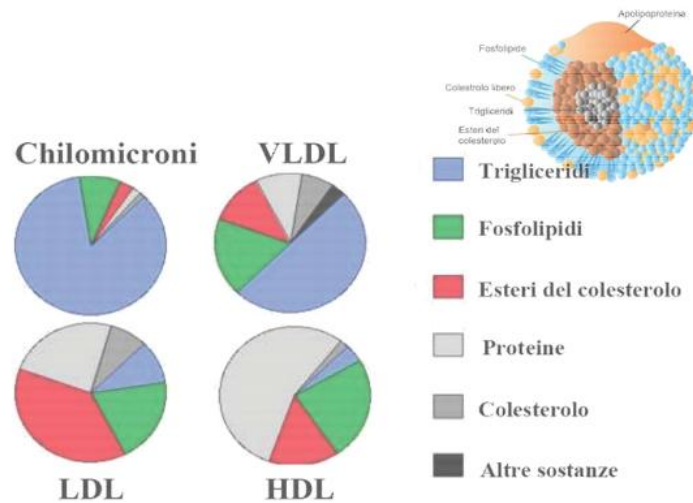


Figura 12 - Rapporto proteine-lipidi nelle lipoproteine

Le HDL sono responsabili del trasporto inverso del colesterolo, vale a dire quello che parte dalla periferia e converge al fegato, ed eliminano l'eccesso di colesterolo periferico (figura 13). Per questa ragione, se la quantità di HDL è elevata significa che il sistema fisiologico di assorbimento e compartimentalizzazione del colesterolo funziona in modo corretto; se invece la quantità di LDL è elevata significa che questi sistemi non funzionano. Non a caso, è opinione comune considerare le HDL “colesterolo buono” e le LDL “colesterolo cattivo”.

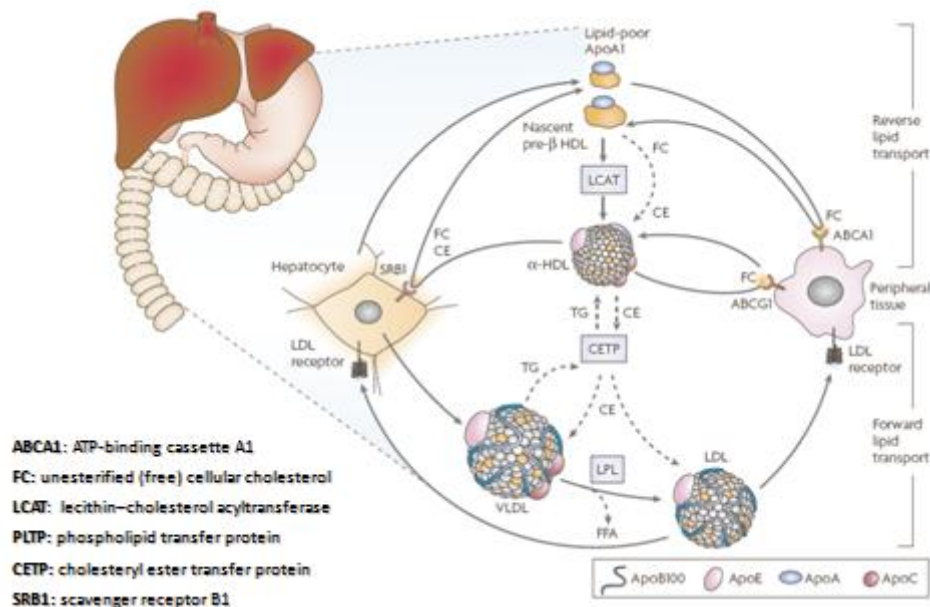


Figura 13 - HDL e trasporto inverso del Colesterolo

I meccanismi di trasporto dei lipidi avvengono attraverso sia una via esogena (figura 15), sia una via endogena (figura 16). Entrambi i percorsi sono accumulati da un continuo susseguirsi di tappe identiche, che permettono l'aumento di densità delle lipoproteine, e, soprattutto, l'espressione di specifiche proteine, dette *apo-proteine*, capaci di interagire con i recettori (figura 14).

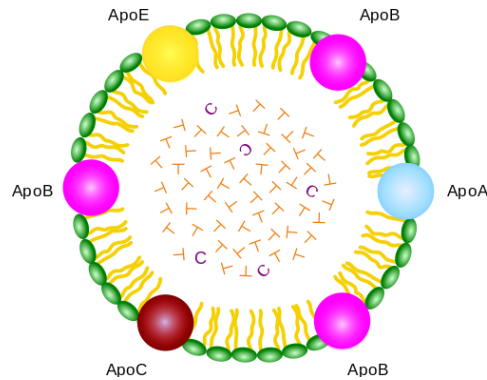


Figura 14 - APO-proteine

Sulle pareti endoteliali dei vasi sono espressi recettori capaci di riconoscere le VLDL e di legarle, consentendo alla lipasi tissutale di idrolizzare i trigliceridi in acidi grassi e glicerina, i quali sono poi assorbiti gradualmente. I recettori delle VLDL, così come quelli specifici per le LDL e HDL, interagiscono con la porzione proteica delle lipoproteine, processo indispensabile per l'assorbimento dei lipidi nei tessuti (figura 15). La trascrizione e l'espressione di questi recettori dipende dal fattore di attivazione e di regolazione dell'espressione proteica.

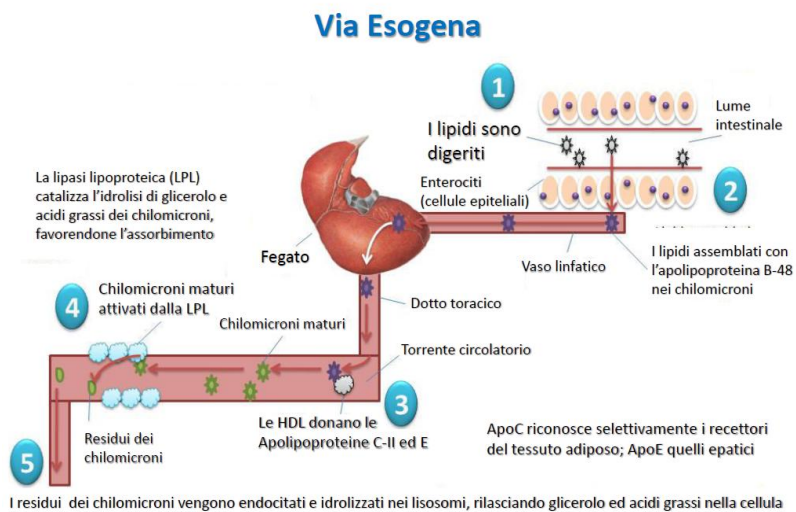


Figura 15 - Trasporto delle lipoproteine

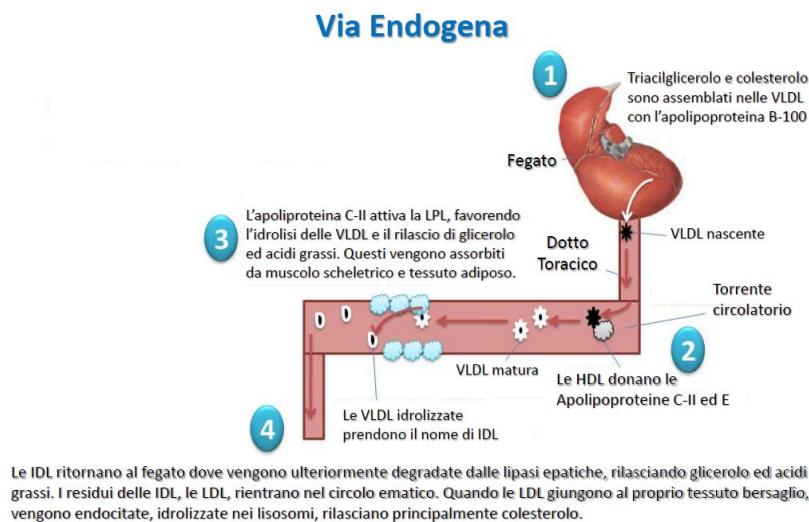


Figura 16 - Trasporto delle lipoproteine

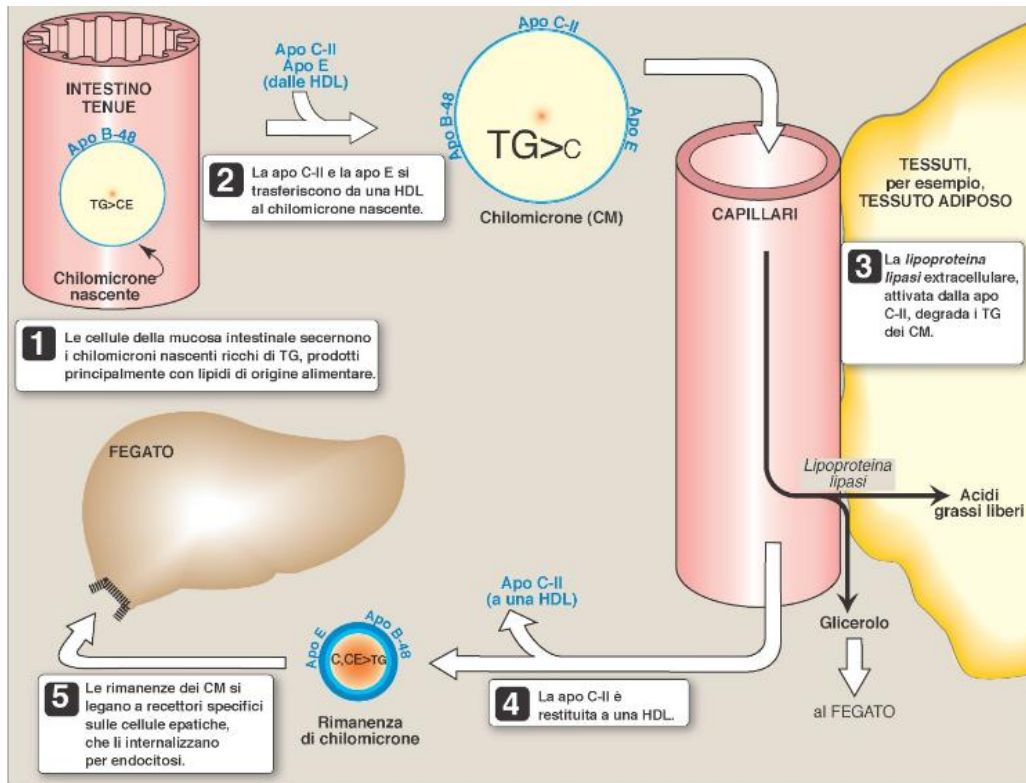


Figura 17 - Ruolo delle APO-proteine nel riconoscimento recettoriale ai tessuti

23.3 DISLIPIDEMIE

Le dislipidemie sono patologie in cui si verifica un'alterazione del metabolismo lipidico. In particolare, sono caratterizzate da un anomalo aumento dei valori dei lipidi nel sangue, conseguenti a un maggior apporto di sostanze lipidiche nella dieta oppure a un'alterazione del meccanismo fisiologico, responsabile del trasporto e dell'accumulo dei lipidi nell'organismo (base genetica). Le dislipidemie possono essere classificate nel modo seguente (figura 18):

- **ipercolesterolemie**, per cui i livelli plasmatici di colesterolo totale superano i 200 mg/dL;
- **ipertrigliceridemie**, per cui i livelli plasmatici di trigliceridi superano i 150 mg/dL;
- **iperlipidemie combinate**, per cui vi è coesistenza di ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia.

- **Ipercolesterolemie**
- **Ipertrigliceridemie**
- **Iperlipidemie combinate** (ipercolesterolemia + ipertrigliceridemia)

IPERCOLESTEROLEMIE

- Livelli plasmatici di colesterolo totale compresi tra 200 e 240 mg/dL
- In presenza di livelli di **colesterolo > 240 mg/dL** notevole **rischio cardiovascolare**

Bassi livelli di HDL incrementano il rischio di malattia coronarica
Valore di HDL ottimale 35-60 mg/dL

Bassi livelli di LDL diminuiscono il rischio di malattia coronarica
Valore di LDL ottimale < 130 mg/dL

Figura 18 - Dislipidemie: classificazione

L'ipercolesterolemia (figura 19) è una patologia più insidiosa dell'ipertrigliceridemia per, almeno, tre ragioni:

- 1) il colesterolo può precipitare nel torrente circolatorio ed essere veicolato verso i vasi di calibro inferiore occludendoli;
- 2) il colesterolo può aumentare la viscosità del sangue, generando aumenti pressori che, alla lunga, possono affaticare il cuore;
- 3) il colesterolo può generare infiammazioni che conducono a lesioni delle tonache sottoendoteliali in quanto i lipidi, aggregandosi, riducono il calibro vasale, formando trombi. La pressione sanguigna, infatti, può staccare alcune placche neoformate capaci di provocare l'occlusione o la rottura di vasi significativi (rischio ictus).



Figura 19 - Ipercolesterolemia

Le dislipidemie sono classificate, secondo la sistematizzazione proposta nel 1967 da Donald Fredrickson (che, dal 1970, sarà utilizzata dall'Organizzazione mondiale della Sanità e conosciuta come "classificazione Fredrickson"), in base alle lipoproteine presenti in eccesso e alle problematiche su base genetica o alimentare a esse associate (figura 20).

Classificazione di Fredrickson (WHO)

Tipo	Lipoproteine presenti in eccesso	Sinonimi	Problemi
I	CHILOMICRONI	Iperlipidemia esogena	Deficit LPL Deficit apo-CII
IIa	LDL	Ipercolesterolemia familiare Ipercolesterolemia poligenica	Deficit recettore LDL
IIb	LDL+VLDL	Iperlipidemia combinata	Deficit recettore LDL e aumento ApoB
III	β -VLDL	Malattia della larga banda beta	Deficit nella sintesi di ApoE
IV	VLDL	Iperlipidemia endogena o Iperlipidemia familiare	Aumento produzione di VLDL e riduzione eliminazione
V	VLDL+CHILOMICRONI	Iperlipidemia mista Ipertrigliceridemia endogena	Aumento produzione di VLDL e riduzione LPL

Figura 20 - Dislipidemie: classificazione

Un quadro clinico, considerato critico, caratterizzato da regimi alimentari errati e stili di vita sregolati, è conosciuto con il nome di **"sindrome metabolica"**, vale a dire un insieme di fattori che aumentano la possibilità di sviluppare malattie cardiache, ictus e diabete. La sindrome metabolica – che interessa quasi la metà della popolazione compresa tra i cinquanta e i sessanta anni di età – è diagnosticata quando sono presenti tre o più dei seguenti fattori di rischio:

- elevata quantità di tessuto adiposo addominale;

- basso colesterolo HDL (il cosiddetto “colesterolo buono”), ossia meno di 40 mg/dl nell'uomo e meno di 50 mg/dL nella donna;
- elevati livelli di trigliceridi, ossia valori superiori a 150 mg/dL;
- elevati valori di pressione arteriosa, ossia valori superiori a 135/85 mmHg;
- elevati valori di glicemia, ossia valori di glicemia a digiuno superiori a 100 mg/dL.

La cosiddetta obesità addominale, una pressione arteriosa elevata e l'insulino-resistenza sono fattori associati all'incremento dei livelli plasmatici di trigliceridi e a una riduzione del colesterolo HDL. In particolare, in patologie diabetiche da insulino-resistenza, l'aumento di concentrazione di insulina circolante favorisce il riassorbimento renale di sodio e di acqua, una maggiore risposta vasocostrittrice all'aldosterone e all'angiotensina II, una ridotta azione dell'ormone natriuretico atriale, la stimolazione simpatica e la modificazione di fattori locali di regolazione del tono vascolare, con inevitabili ripercussioni sulla pressione arteriosa sistemica. Inoltre, è importante sottolineare che lo sviluppo di cardiomiopatie descritte nei pazienti diabetici, deriva dall'attività ipertensiva, la quale danneggia il miocardio e facilita il fenomeno della apoptosi a livello delle cellule miocardiche per aumento dello stress ossidativo secondario alla disfunzione endoteliale. L'insulino-resistenza, a causa di una ridotta attività delle lipoprotein-lipasi di origine endoteliale, conferisce un maggior potenziale aterogenico alle LDL. Le LDL, per effetto di queste alterazioni, hanno un numero maggiore di trigliceridi e assumono l'aspetto di particelle più dense rispetto a quelle presenti nei soggetti con una normale sensibilità all'insulina.

I fattori predisponenti le dislipidemie di tipo non genetico sono:

- età (gli uomini con età superiore ai 45 anni e le donne con età superiore ai 55 anni);
- sesso (gli uomini sono più a rischio delle donne);
- ridotta attività fisica;
- dieta;
- ipertensione arteriosa;
- fumo;
- diabete di tipo II;
- familiarità.

Il persistere delle complicanze cardiovascolari, dunque, non solo crea scompenso cardiaco, ma anche ipertensione arteriosa e fenomeni aterosclerotici (figura 21).

- Elevate concentrazioni plasmatiche di colesterolo-LDL favoriscono le lesioni aterosclerotiche
- **Aterosclerosi:** ispessimento endoteliale per la deposizione di lipidi
- Le placche aterosclerotiche causano un ridotto flusso di sangue e di apporto di ossigeno, trombosi/embolia
- I vasi maggiormente interessati sono le **coronarie**, l'**aorta** e i **vasi del circolo cerebrale**



Figura 21 - Ipercolesterolemia

Le placche aterosclerotiche, in particolare, sono come detto il risultato dell'elevata pressione a cui sono sottoposte le pareti arteriose: l'endotelio vascolare perde la propria fisionomia e la propria funzionalità, poiché il colesterolo in eccesso aderisce e precipita sulle pareti arteriose, innescando un fenomeno infiammatorio. L'infiammazione determina una maggiore proliferazione cellulare e la nascita di una placca che può portare all'occlusione del vaso (figura 22).

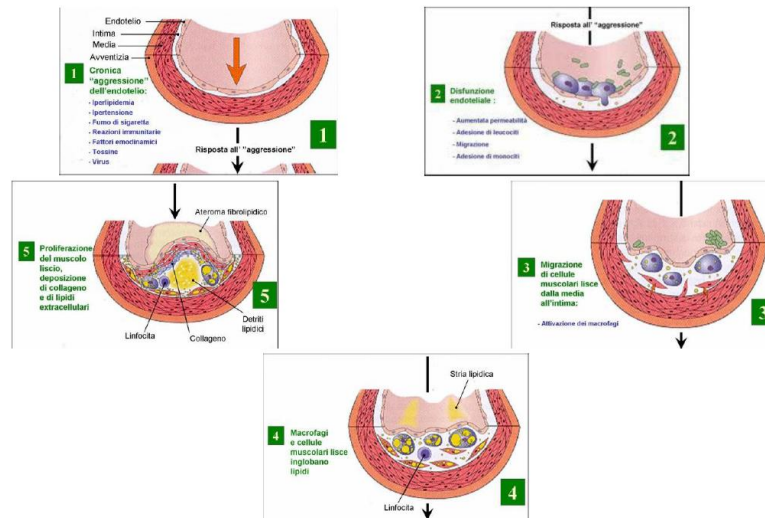


Figura 22 - Formazione placca aterosclerotica

È importante sottolineare che le LDL sono lipoproteine che favoriscono il fenomeno aterosclerotico (figura 23), mentre le HDL sono capaci di rimuovere il colesterolo dalle pareti arteriose e riportarlo nei depositi epatici.

- **LDL: pro-aterogeniche;** passano molto facilmente nello spazio subendoteliale. Il meccanismo d'azione aterogenica non è completamente noto, anche se una tappa importante è rappresentata da fenomeni ossidativi nella parete vascolare.
- **HDL: antiaterogeniche;** rimuovono il colesterolo dalla parete delle arterie riportandolo al fegato dove viene trasformato in acidi biliari.

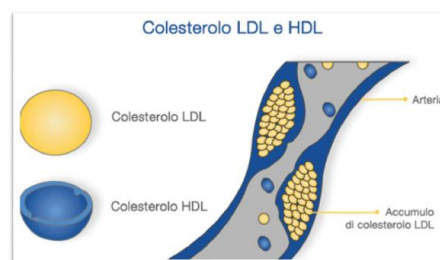


Figura 23 - Lipoproteine e aterosclerosi

23.4 APPROCCI TERAPEUTICI ALLE DISLIPIDEMIE

Le terapie farmacologiche adoperate in caso di dislipidemie sono volte alla rimozione dell'eccesso di colesterolo e/o trigliceridi dal torrente circolatorio.

L'eccesso di trigliceridi è provocato da un aumento delle VLDL, conseguenza della ridotta espressione dei recettori per le VLDL; analogamente, l'eccesso del colesterolo è provocato da un

aumento delle LDL, conseguenza della ridotta espressione dei recettori per le LDL. In altre parole, maggiore è il numero di recettori che sono espressi e maggiore è la quota di lipoproteine che è internalizzata (figura 24).

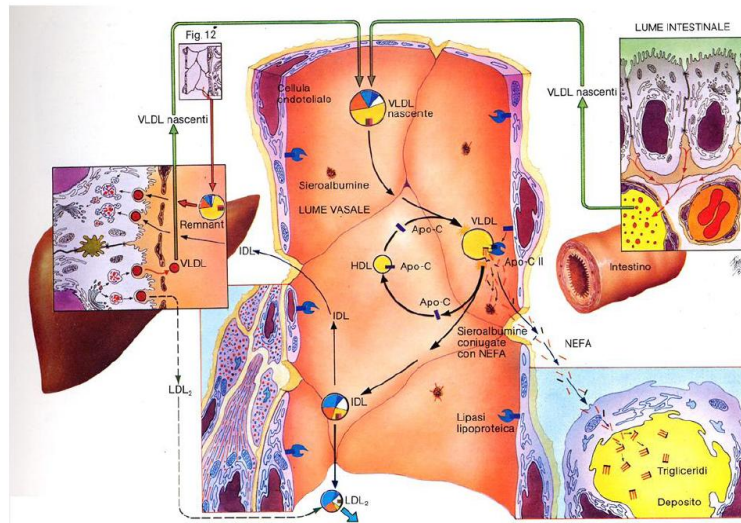


Figura 24 - Trasporto delle lipoproteine

I farmaci ipolipidemizzanti si suddividono in farmaci che riducono i trigliceridi nel sangue (fibrati e acido nicotinico) e farmaci che riducono il colesterolo (statine, resine leganti gli acidi biliari, Ezetimibe e Probucolo) (figura 25).

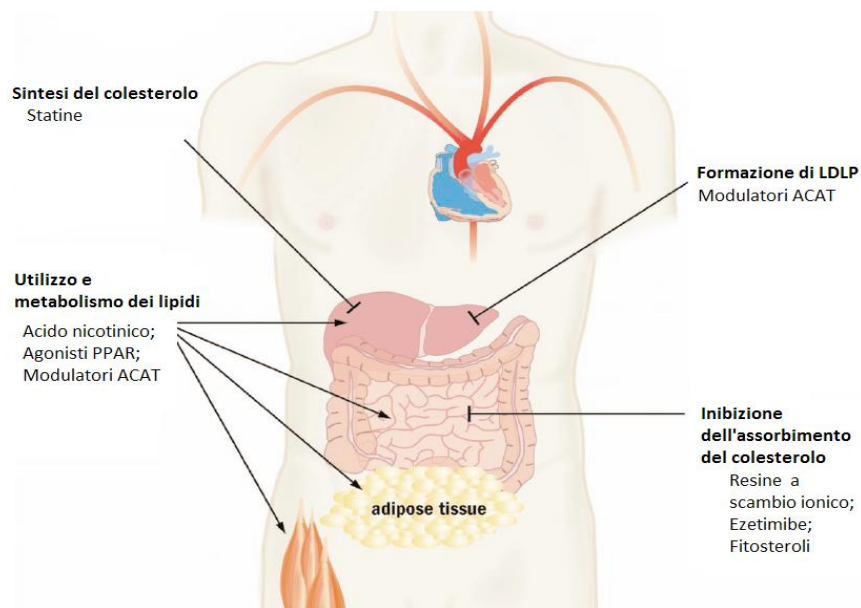


Figura 25 - Farmaci ipolipidemizzanti

23.5 FARMACI CHE RIDUCONO L'IPERTRIGLICERIDEMIA

I farmaci che riducono i trigliceridi nel sangue sono:

- a. Fibrati
- b. Acido nicotinico

a) Fibrati

I fibrati, o derivati dell'acido fibrico, sono farmaci che aumentano l'espressione dei recettori per le VLDL e riducono la quota circolante di queste lipoproteine. L'espressione di tali recettori è regolata fisiologicamente dalla presenza di recettori citosolici chiamati PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*), i quali, una volta attivati, stimolano la trascrizione delle proteine recettoriali.

I recettori citosolici attivati dal proliferatore dei peroxisomi (PPAR) possono essere di diversi tipi (figura 26).

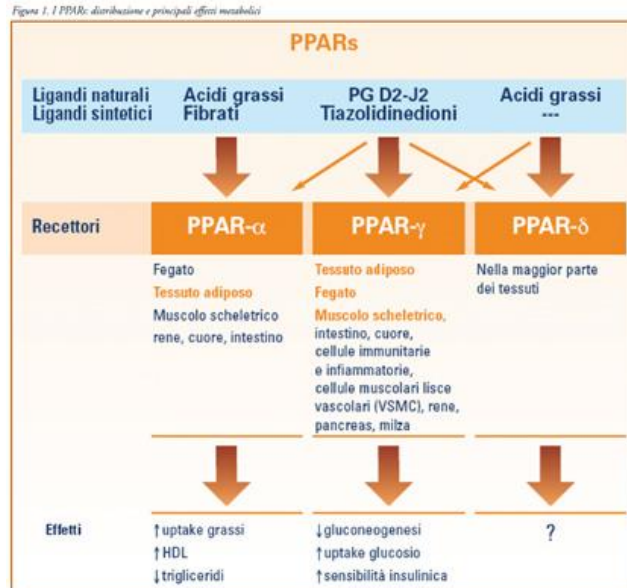


Figura 26 - Recettori PPARs

Di particolare interesse risultano i recettori PPAR α che hanno come ligandi gli acidi grassi saturi e insaturi (figure 27 e 30). Dall'idrolisi delle LDL, si liberano in misura maggiore acidi grassi polinsaturi, come l'acido γ -linoleico, l'acido arachidonico e l'acido eicosapentenoico, meglio conosciuti come omega-3 o omega-6. Se la concentrazione citosolica di questi acidi grassi liberi aumenta, viene stimolata l'attivazione dei recettori PPAR α , i quali (dopo la dimerizzazione con una seconda porzione proteica attivata dall'acido retinoico, comunemente presente nel citosol), sbloccano un fattore di trascrizione, modificando l'espressione di diversi geni. Questi geni codificano, per esempio, la sintesi di trasportatori o l'inibizione di APO-proteine per la captazione delle VLDL (figura 29): maggiore è la quantità di acidi grassi liberi, maggiore è l'espressione dei recettori e della ricaptazione dei trigliceridi dal sangue.

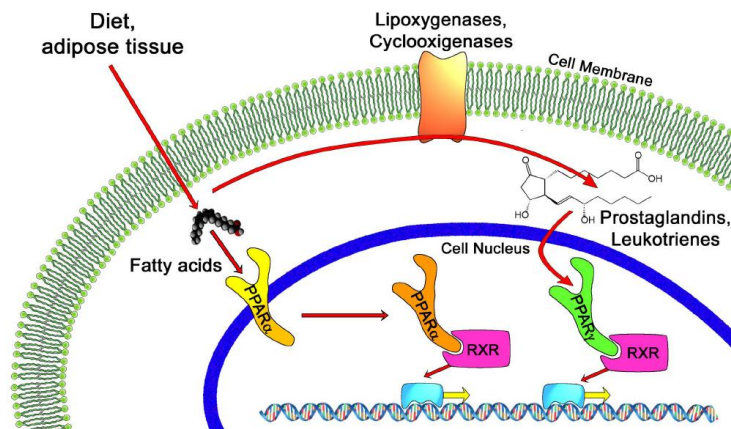


Figura 27 - PPARs: ruolo biologico

La quantità di acidi grassi polinsaturi, dunque, è il segnale che regola diverse azioni biologiche (figura 28).

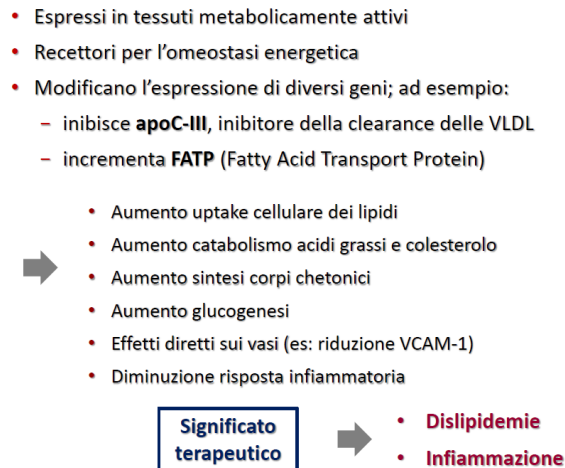


Figura 28 - PPAR α : ruolo biologico

Recettori nucleari: fattori di trascrizione regolati da ligando

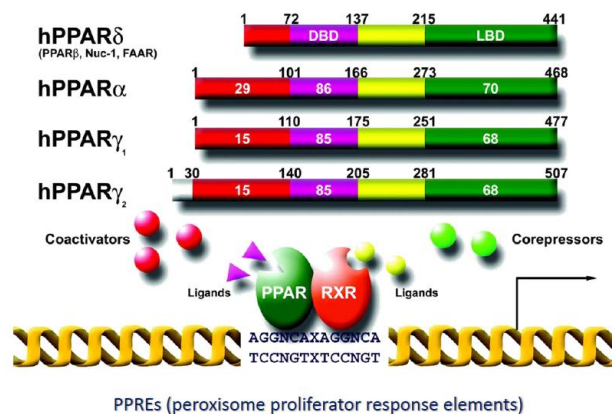


Figura 29 - PPARs: Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (Recettori attivati dal proliferatore dei perossisomi)

L'attivazione genica deriva dal complesso PPAR-RXR (figura 30) e dalle specifiche sequenze di DNA nucleare, indice della trascrizione di proteine coinvolte nei processi metabolici di proliferazione e differenziazione adipocitaria, di lipogenesi, di termogenesi, di omeostasi glicemica e di sensibilità insulinica. Tuttavia, l'obiettivo della ricerca è individuare una selettività verso le diverse isoforme recettoriale PPAR, in quanto questi recettori sono presenti in diversi tessuti e, dunque, le applicazioni terapeutiche potenziali possono essere numerose.

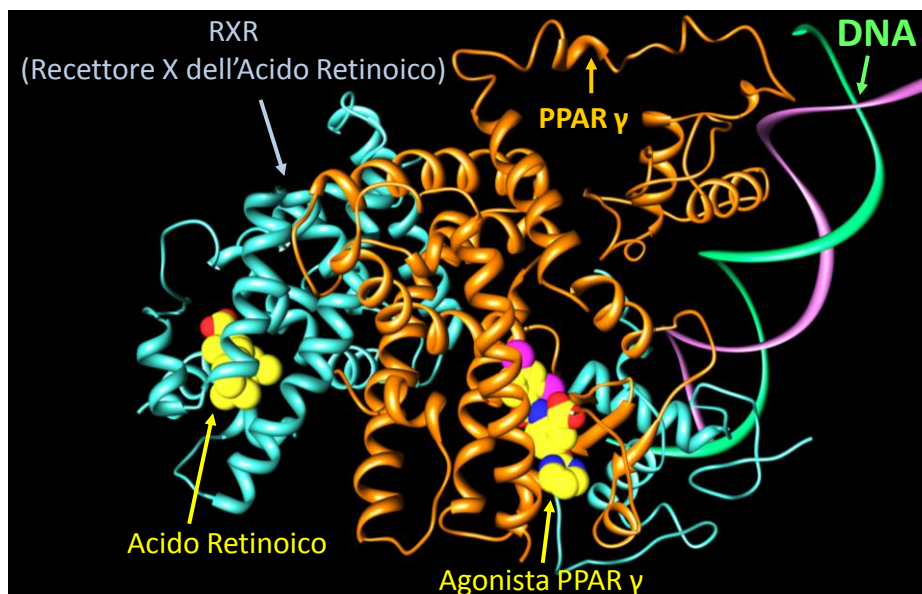


Figura 30 - PPARs: strutture cristallografiche

In particolare, gli agonisti PPAR α stimolano l'ossidazione dei lipidi e promuovono la diminuzione dell'adiposità poiché riducono la concentrazione plasmatica di lipoproteine ricche di trigliceridi, incrementano i livelli della colesterolemia HDL e riducono l'infiammazione vascolare nei soggetti con dislipidemia aterogena. Gli agonisti PPAR γ (figure 31 e 32) inducono, invece, un aumento di peso attraverso gli effetti adipogenici, sebbene migliorino l'insulino-resistenza. Per tale ragione, la combinazione delle attività benefiche di PPAR α e PPAR γ costituisce una significativa prospettiva per il trattamento dell'obesità, del diabete e della sindrome metabolica, per quanto, siccome gli effetti biologici dovuti all'attivazione di questi due recettori siano tra loro opposti, il prevalere dell'attività dell'uno sull'altro può evocare gravi effetti collaterali.

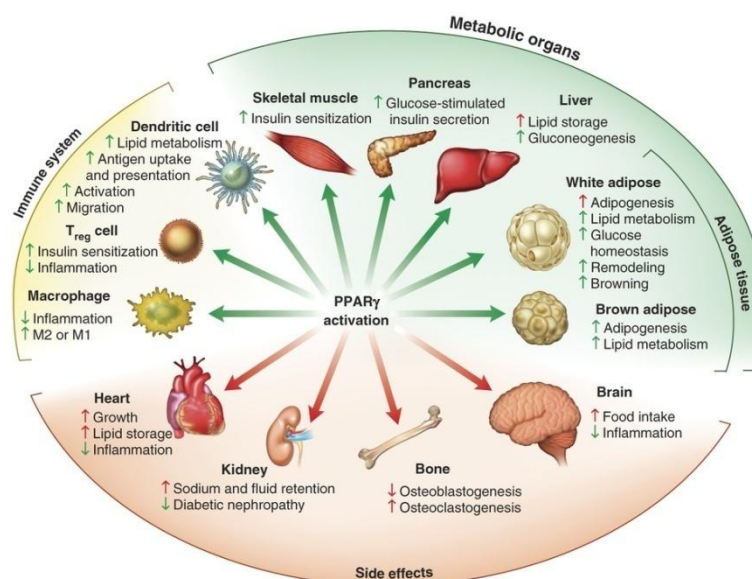
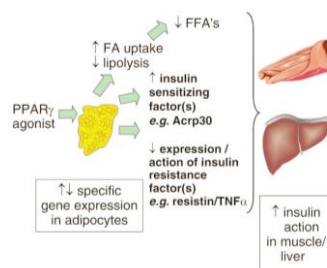


Figura 31 - Attivazione del recettore PPAR γ

- Necessari alla differenziazione degli adipociti
- Aumentano la sensibilità cellulare all'insulina



- Effetti diretti sui vasi (inibizione dei fattori di crescita vascolari)

Significato terapeutico



- **Diabete**
- **Iipertensione**
- **Cancro**
- **Infiammazione**

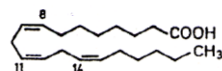
Figura 32 - PPAR γ : ruolo biologico

I fibrati possiedono un meccanismo d'azione fondato sulla capacità di mimare gli acidi grassi insaturi, come l'acido γ -linoleico, l'acido arachidonico o l'acido eicosapentenoico, per cui attivano i recettori PPAR α , che sono maggiormente coinvolti nell'omeostasi degli acidi grassi (figura 33).

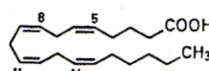
PPAR α : Acidi grassi saturi ed insaturi

PPAR γ : Acidi grassi poli-insaturi, eicosanoidi e loro metaboliti

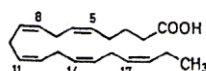
PPAR δ : Acidi grassi saturi ed insaturi, eicosanoidi e loro metaboliti



Acido γ -linolenico



Acido arachidonico



Acido eicosapentenoico

Sensori dei livelli di acidi grassi liberi nei tessuti dove sono espressi

Figura 33 - PPARs: ligandi naturali

I fibrati risultano essere agonisti per gli elementi regolatori di un sottogruppo di geni la cui attivazione è mediata dall'attività di recettori nucleari PPARs. Da un punto di vista farmacologico, si assiste a un aumento della trascrizione di geni per le apolipoproteine e le lipasi lipoproteiche, in quanto la somiglianza strutturale tra i fibrati e gli acidi grassi, come l'arachidonato, promuove l'attivazione di questi recettori nucleari, che intervengono in meccanismi come il deposito degli acidi grassi (figura 34).

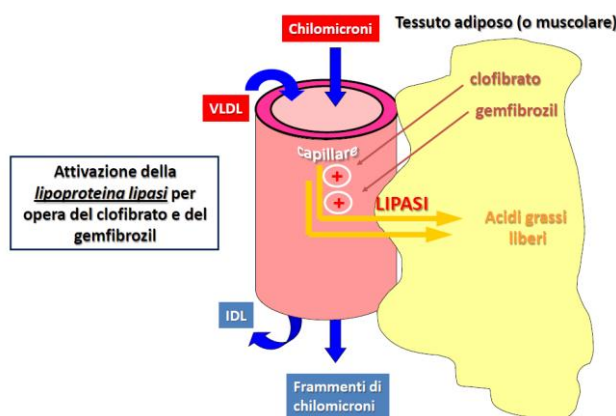


Figura 34 - Fibrati: meccanismo d'azione

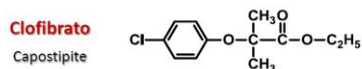
I fibrati sono riconosciuti tramite un gruppo carbossilico ($-\text{COOH}$) e conservano una catena carboniosa all'interno della quale i doppi legami degli acidi grassi insaturi sono rappresentati da anelli aromatici (figura 35). Queste molecole, inoltre, posseggono una elevata lipofilia necessaria per accedere al citosol. Il **Clofibrato**, capostipite di questa classe, è un profarmaco che presenta un gruppo estereo, due metili che orientano tale funzione e le insaturazioni rappresentate dagli anelli aromatici; questi ultimi danno luogo a legami importanti con le proteine plasmatiche, le quali sono fondamentali per non occupare tutti i recettori e per incrementare costantemente la quota di acido grasso da sottrarre dal circolo sanguigno. Il Clorofibrato, tuttavia, non è più utilizzato in terapia a causa della scarsa selettività (che induce diversi e pericolosi effetti collaterali), derivante, da un punto di vista strutturale, dalla limitata capacità di somigliare al substrato biologico.

Fibrati

- In uso dagli anni '60
- Meccanismo d'azione noto dagli anni '90



- Fondamentale il gruppo iso-butirrico
- La forma attiva è l'acido libero

Figura 35 - PPAR α : ligandi sintetici

A questa tipologia di farmaci appartengono anche il **Fenofibrato**, il **Ciprofibrato**, il **Benzafibrato** e il **Gemfibrozil** (figura 36).

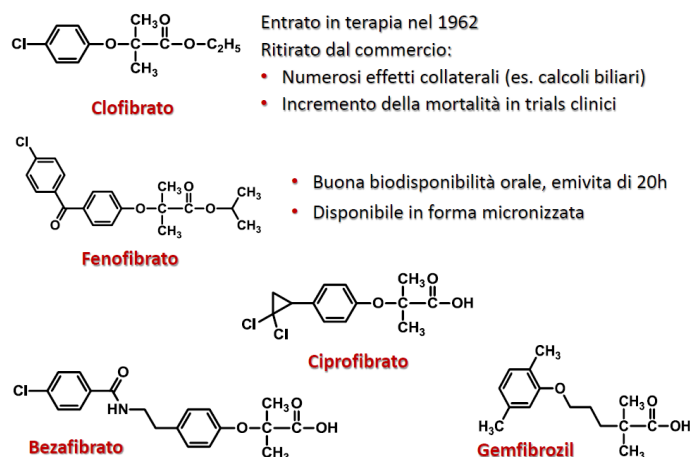


Figura 36 - Fibrati

Il Fenofibrato, così come le altre molecole di questa classe, rispetto al Clorofibrato, incrementano la somiglianza agli acidi grassi insaturi, possedendo, per esempio, un anello aromatico in più. Tale somiglianza è riscontrabile anche nel Gemfibrozil (figure 37, 38 e 39).

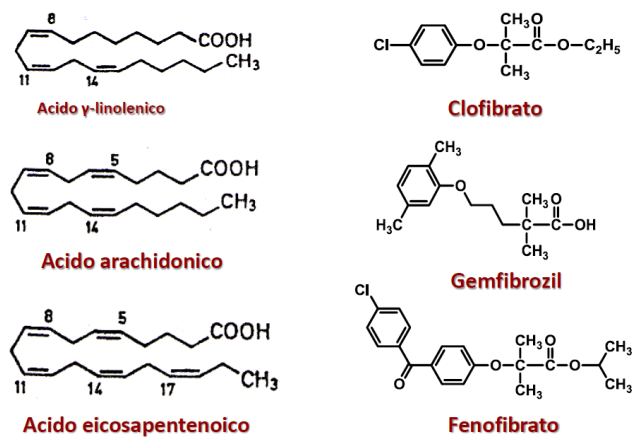


Figura 37 - PPARs: ligandi naturali e fibrati

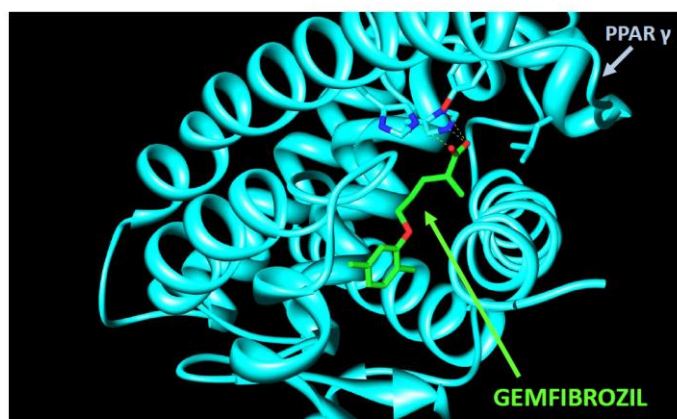


Figura 38 - PPARs: strutture cristallografiche

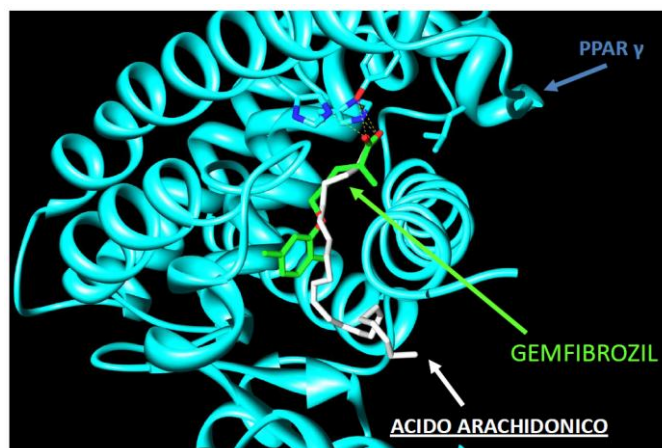


Figura 39 - PPARs: strutture cristallografiche

I fibrati di nuova generazione, su cui la ricerca farmaceutica si è concentrata negli ultimi anni, sono rappresentati dagli ureido fibrati, i quali realizzano una selettività maggiore al recettore PPAR α (figura 40).

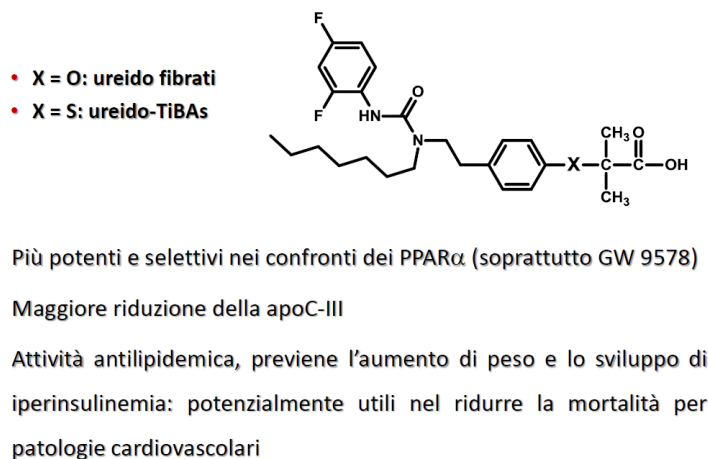


Figura 40 - Fibrati di nuova generazione

In conclusione, nelle molecole che costituiscono la classe dei fibrati si riscontrano dunque i seguenti effetti farmacologici (figura 41):

- aumento fino al 20% delle HDL;
- riduzione fino al 40% dei trigliceridi liberi, per un aumento della clearance delle VLDL;
- effetto variabile sulle LDL.

Questa classe di farmaci esplica i seguenti effetti collaterali:

- disturbi addominali;
- tossicità epatica;
- calcolosi biliare;
- rabdomiolisi se associati alle statine.

Deboli agonisti dei recettori PPAR α (attività anche su altre isoforme)

- Aumento fino al 20% delle HDL
- Riduzione fino al 40% dei TG liberi (clearance delle VLDL)
- Effetto variabile sulle LDL

**Trattamento dislipidemie in pazienti a rischio cardiovascolare**

- In pazienti con elevati livelli di TG, livelli normali di LDL, bassi livelli di HDL
- In associazione con statine

Fibrati: Effetti Collaterali

- Disturbi addominali
- Tossicità epatica
- Colelitiasi (calcoli biliari)
- **Danni muscolari: in associazione con statine, incrementano il rischio di miopatie e rabdomiolisi**

Figura 41 - Fibrati: proprietà farmacologiche

Da un punto di vista farmacocinetico, questi farmaci sono ben assorbiti se somministrati per via orale e hanno una lunga emivita. Inoltre, i profarmaci sono convertiti rapidamente nel plasma nei corrispondenti metaboliti attivi. Queste molecole sono escluse con le urine, sotto forma di glucuronidi (figura 42).

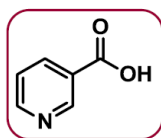
FARMACOCINETICA

- Sono ben assorbiti per os.
- Clofibrato e Fenofibrato (inattivi) vengono rapidamente convertiti nel plasma nei corrispondenti acidi attivi
- Hanno un elevatissimo legame (95%) con l'albumina plasmatica
- Lunga emivita
- Escreti nelle urine sotto forma di glucuronidi
- Sono generalmente ben tollerati, con scarsi effetti collaterali gastrointestinali

ATTENZIONE alla competizione con altri farmaci (es. anticoagulanti orali) per i siti di legame alle proteine plasmatiche

*Figura 42 - Fibrati***b) Acido nicotinico (Niacina)**

L'**Acido nicotinico**, detto anche Niacina, è in grado di ridurre le VLDL ematiche, interagendo con un recettore specifico localizzato sugli adipociti (figura 43).



British Journal of Pharmacology (2007), 1-8
 © 2007 Nature Publishing Group. All rights reserved 0007-1188/07 \$30.00
 www.bjppharmacol.org



REVIEW

LifeSciences2007

Nicotinic acid: an old drug with a promising future

ET Bodor and S Offermanns

Effetti sul metabolismo dei lipidi

	LDL-C	HDL-C	TG
Statins	20–55% ↓	5–10% ↑	7–30% ↓
Fibrates	5–20% ↓	10–20% ↑	20–50% ↓
Nicotinic acid	5–25% ↓	15–35% ↑	20–50% ↓
Anion exchange resins	10–20% ↓	3–5% ↑	—
Ezetemibe	15–20% ↓	(↑)	(↓)

Figura 43 - Acido nicotinico (Niacina)

Nell'organismo, tuttavia, l'acido nicotinico è convertito in nicotinammide, componente fondamentale di un coenzima formato da nicotinammide adenina dinucleotide (NAD) e nicotinammide adenina dinucleotide fosfato (NADP). Questo coenzima è coinvolto in molteplici reazioni di ossidoriduzione di vie sia cataboliche che anaboliche (figura 44).

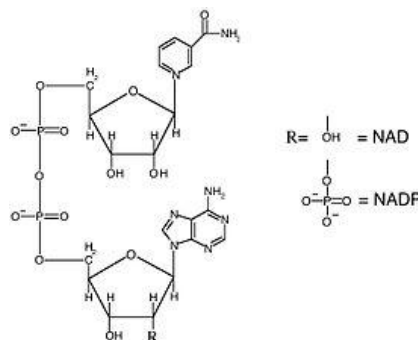


Figura 44 - Nicotinammide adenina dinucleotide (NAD) e nicotinammide adenina dinucleotide fosfato (NADP)

Il meccanismo d'azione della Niacina, recentemente identificato, consiste nell'inibizione della lipolisi nel tessuto adiposo, con conseguente riduzione della disponibilità degli acidi grassi necessari per la sintesi epatica dei trigliceridi. Il recettore situato sul tessuto adiposo che lega l'acido nicotinico è accoppiato a una proteina G_i , motivo per cui la presenza del farmaco blocca il metabolismo dell'adipocita. In tal modo, diminuendo la velocità di sintesi delle VLDL, precursori delle LDL, si abbassano le percentuali del colesterolo cosiddetto "cattivo" a favore di quello "buono". Del resto, l'inibizione della lipolisi provoca la sottrazione dal sangue di acidi grassi liberi (figura 45).

La niacina inibisce la lipolisi nel tessuto adiposo, con conseguente riduzione della sintesi epatica di VLDL

- **Recettore dell'acido nicotinico: GPR 109 (o HM74)**
- **Recettore accoppiato a proteina G_i**

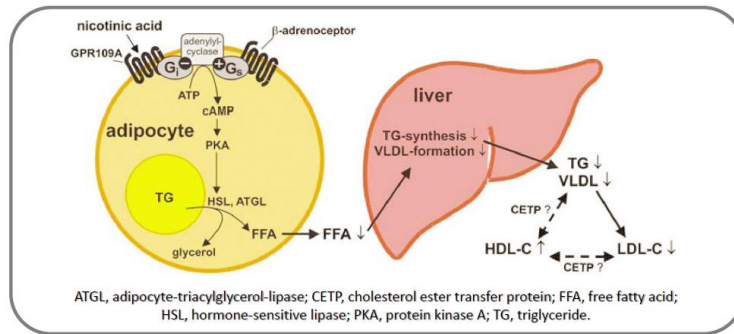
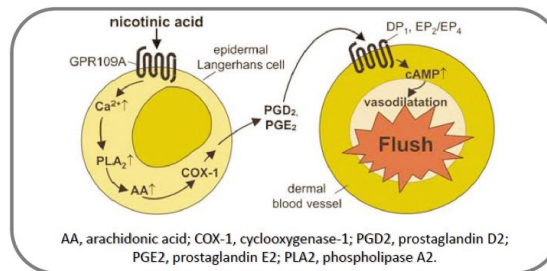


Figura 45 - Niacina: meccanismo d'azione

L'acido nicotinico ha un uso piuttosto limitato a causa di reazioni di ipersensibilità (prurito e vasodilatazione) e di fenomeni epatici (steatosi epatica) (figura 46).

- **Tossicità epatica** (ad alti dosaggi: 1000-2000 mg 2/3 volte al giorno)
- **Prurito e "Flushing"**:
 - Influenzano negativamente la *compliance* del paziente
 - Meccanismo:



- La **associazione con inibitori della COX** riduce il prurito
- Più sicura l'**associazione con Laropiprant (Cordaptive, Tredaptive)**, antagonista del recettore delle prostaglandine **DP1**

Figura 46 - Acido nicotinico: effetti collaterali

23.6 FARMACI CHE RIDUCONO L'IPERCOLESTEROLEMIA

I farmaci che riducono l'ipercolesterolemia sono:

- Statine**
- Resine che legano gli acidi biliari**
- Ezetimibe**
- Probucolo**

Questi farmaci possono essere utilizzati in politerapia per ottenere un effetto sinergico.

a) Statine

Le statine riducono la sintesi del colesterolo mediante l'inibizione reversibile dell'HMG-CoA reduttasi, enzima che catalizza la tappa limitante della via metabolica (figure 47 e 48). La scoperta di questi farmaci risale al 1976, quando la Mevastatina e la Lovastatina furono testate come antibiotici: il risultato non fu positivo poiché la morte dei microrganismi avveniva in tempi molto più lunghi rispetto a quelli indotti dalle Penicilline e dalle Cefalosporine. Durante questa sperimentazione si osservò, però, che la parete batterica dei microrganismi presentava dei pori, espressione di una mancanza di colesterolo. Fu proprio tale mancanza che permise di comprendere il meccanismo d'azione delle statine.

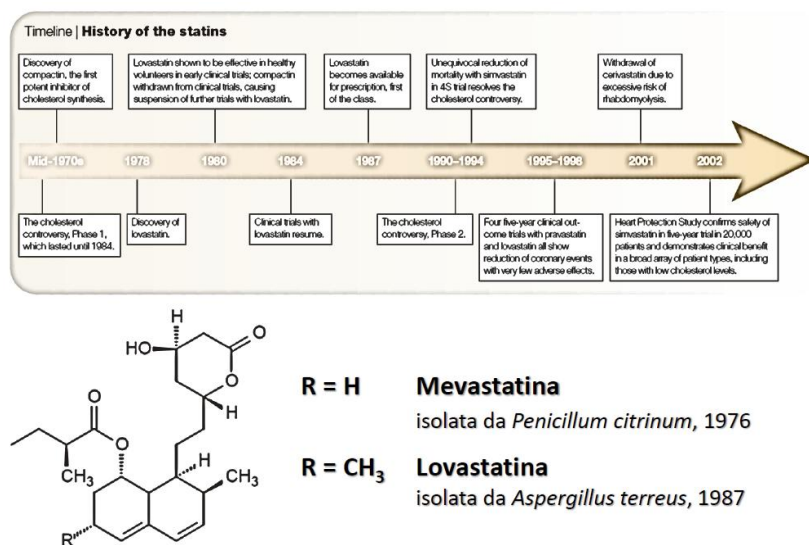


Figura 47 - Inibitori sintesi colesterolo: statine

Da un punto di vista fisiologico, al contrario del colesterolo, i trigliceridi, nel fornire all'organismo acidi grassi per la formazione di acetato al ciclo di Krebs, possono essere soppiantati dai glucidi e dai protidi. Il colesterolo, infatti, oltre ad assolvere a importanti ruoli di membrana, è il prodotto di partenza per la biosintesi dei glucocorticoidi, dei mineralcorticoidi e degli ormoni sessuali. La sua biosintesi proviene dall'organismo e, in minima parte, dalla dieta seguita dall'individuo (per estrazione dalle LDL). Gli elevati valori di colesterolo HDL testimoniano la rimozione di questa sostanza dal sangue: talvolta, tuttavia, non è sufficiente una dieta per abbassare i livelli di colesterolo perché sussiste una biosintesi endogena ad opera del fegato. L'obiettivo delle statine è di interferire con suddetta biosintesi in modo da abbassare la quota di colesterolo nel plasma.

Come si può osservare nella figura 48, la biosintesi del colesterolo prende avvio dalla conversione dell'Acetil Coenzima A in mevalonato, interessando, successivamente, anche intermedi come squalene e lanosterolo. Il punto chiave di questo processo è rappresentato dall'attività dell'enzima **idrossi-metil-glutaril CoA sintetasi** (HMG-CoA sintetasi), il quale porta alla formazione del β -idrossi-metil-glutaril CoA e della sua reduttasi, che riduce il tioestere a alcool primario, generando in tal modo il mevalonato.

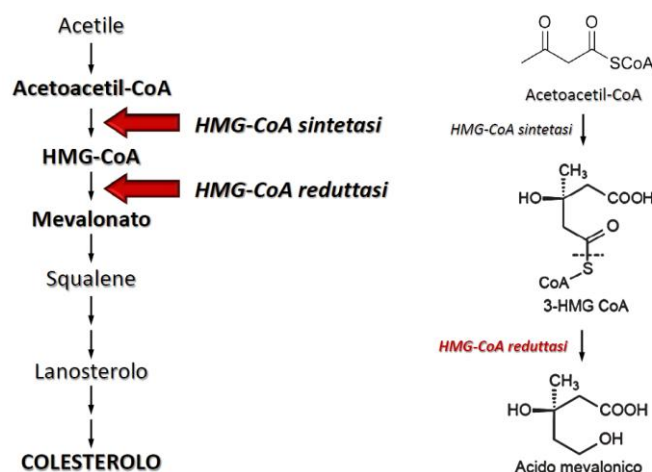


Figura 48 - Biosintesi del colesterolo

Le statine esercitano la loro azione sull'enzima l'HMG-CoA-reduttasi dal momento che mimano strutturalmente la molecola di idrossimetilglutaril coenzima A (figura 49).

Inibizione competitiva della 3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA reduttasi

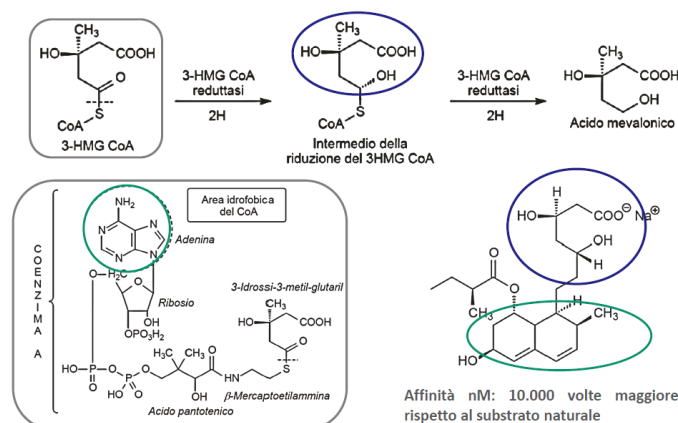


Figura 49 - Statine: meccanismo d'azione

La molecola di statina presenta una funzione lattonica (profarmaco) che, una volta idrolizzata, fornisce un gruppo carbossilico ($-\text{COOH}$) e un gruppo ossidrilico ($-\text{OH}$), i quali mimano l'intermedio generato dalla riduzione del 3-HMG-CoA. In questo modo, si realizza un'inibizione competitiva poiché l'enzima nel suo sito catalitico accoglie (al posto dell'atomo di carbonio carbonilico sp^2 del substrato) l'atomo di carbonio sp^3 della funzione $-\text{CH}_2\text{OH}$ della statina che, così, fungendo da "falso" substrato, blocca la restante parte della sintesi. Confrontando la porzione della statina corrispondente alla forma attivata con l'intermedio 3-HMG-CoA, si noterà una perfetta sovrapposibilità a eccezione del metile ($-\text{CH}_3$) (figura 50).

Molte statine sono **profarmaci**: vengono attivate dalle esterasi

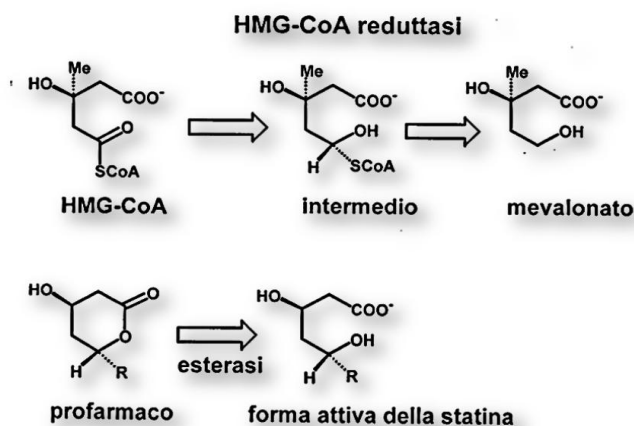


Figura 50 - Statine: meccanismo d'azione

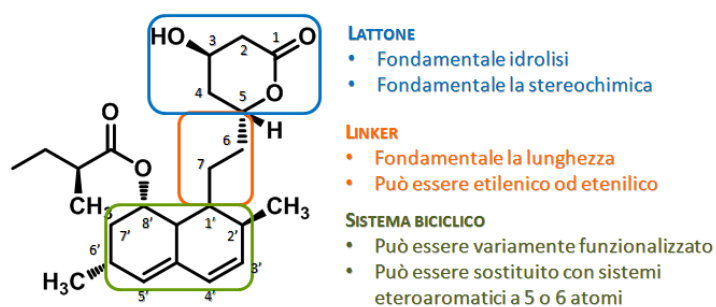
Inibizione competitiva della 3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA reduttasi



Figura 51 - Statine: meccanismo d'azione

È importante ricordare che ogni statina è strutturalmente caratterizzata da una regione farmacoforica corrispondente all'anello lattonico e da una porzione strutturalmente più ingombrante che ne determina le caratteristiche farmacocinetiche (legame alle proteine plasmatiche, assorbimento intestinale, eliminazione e accomodazione al sito enzimatico). In particolare, da un punto di vista farmacocinetico si riscontra, specie nelle statine delle prime generazioni, una scarsa selettività tissutale nel raggiungimento dell'epatocita. La distribuzione della statina in altri tessuti comporta, soprattutto a carico di quelli più irrorati, significativi effetti collaterali, come per esempio la rabdomiolisi (causata da una mancata biosintesi del colesterolo a livello delle miofibrille muscolari). La rabdomiolisi si manifesta con dolori muscolari provocati dal riversamento nel sangue del lisato cellulare, con notevole incremento dei valori di CK nel sangue.

Le relazioni struttura-attività (SAR) di questa classe sono sintetizzate nella figura 52.



Tutti gli HMG-CoA inibitori sono **acidi 3,5-diidrossieptanoici** variamente sostituiti in posizione 7

Possono essere:

- di origine naturale o semi-sintetica
- di origine sintetica



5 GENERAZIONI

Figura 52 - Statine: relazioni struttura-attività

Le statine sono classificate in cinque generazioni, che possono essere suddivise chimicamente in due gruppi: statine contenenti l'anello decaidronaftalenico (I e II generazione) (figura 53) e statine caratterizzate dalla presenza di un sostituito fluorofenilico al posto del residuo butirrico (III, IV e V generazione) (figura 54). In questo secondo gruppo, l'anello principale può essere di tipo indolico, piridinico, pirrolidinico e pirimidinico.

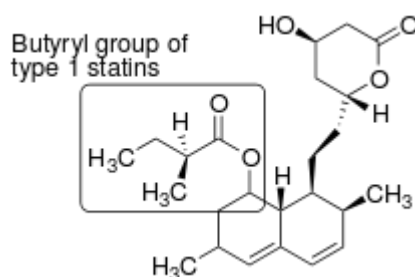


Figura 53 - Statine contenenti l'anello decaidronaftalenico (I e II generazione)

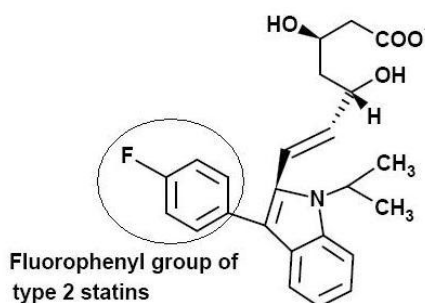


Figura 54 - Statine caratterizzate dalla presenza di un sostituito fluorofenilico (III, IV e V generazione)

Alla prima generazione appartengono sostanze di origine naturale quali la **Mevastatina**, la **Lovastatina** e la **Pravastatina** (figura 55). La Lovastatina ha in posizione 6' un metile ($-\text{CH}_3$) che incrementa l'emivita a circa 2-3 ore. La Pravastatina differisce dalle altre molecole in quanto non è un profarmaco e possiede in posizione 6' un gruppo ossidrilico ($-\text{OH}$), che costituisce il punto di attacco per la reazione di coniugazione con l'acido glucuronico, la quale permette di ridurre a un'ora l'emivita e di renderla meno tossica.

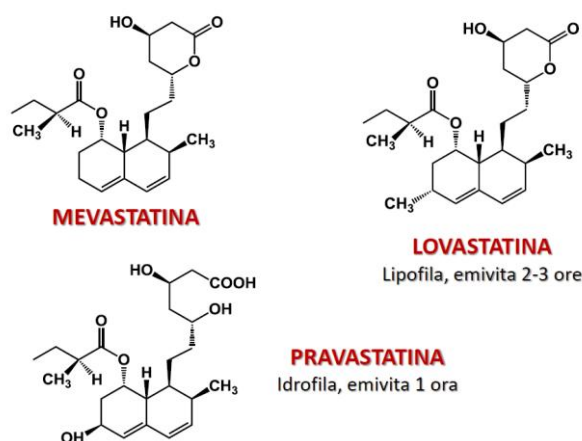


Figura 55 - Statine di I generazione

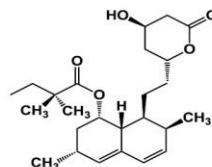
Alla seconda generazione di statine appartiene la **Simvastatina**. La Simvastatina è un profarmaco che rispetto a Lovastatina possiede un metile in più che ne aumenta l'assorbimento intestinale (figura 56).

Alla terza generazione appartiene la **Fluvastatina**, un derivato di sintesi con una breve emivita e un elevato legame con le proteine plasmatiche. La Fluvastatina ha, in sostituzione del sistema biciclico presente nelle precedenti statine, un anello indolico. Questo anello reca un sostituito fluoro-fenilico che permette una metabolizzazione più lenta a livello epatico e, dunque, un minor transito nei tessuti (figure 56 e 57).

Statine di II Generazione

SIMVASTATINA

- Derivato semisintetico
- Differisce dalla lovastatina per la presenza di un metile



Statine di III Generazione

FLUVASTATINA

- Derivato sintetico
- Molecola idrofila, breve emivita

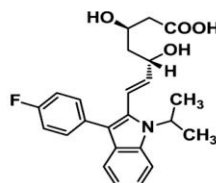


Figura 56 - Statine di II e III generazione

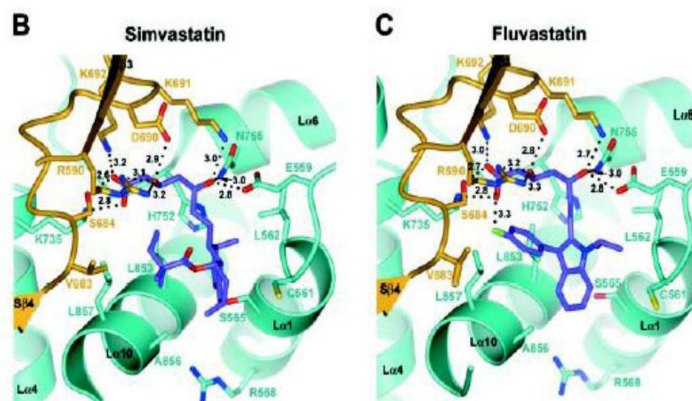


Figura 57 - Statine di II e III generazione

Alla quarta generazione di statine appartengono la **Cerivastatina** e la **Atorvastatina** (figure 58 e 59). Questi farmaci sono molto più lipofili rispetto a quelli delle altre generazioni: in particolare, la Cerivastatina è 100 volte più potente delle altre statine per la presenza di due anelli legati tra loro e non condensati che le permettono di accomodarsi bene nel sito enzimatico. Per la sua efficacia e potenza, questo farmaco è stato spesso associato in terapia al Gemfibrozil, anche se questa politerapia – che impiega farmaci notevolmente lipofili – causava la completa occupazione di tutti i siti di legame delle proteine plasmatiche con significativi effetti tossici, quali forme di grave miopatia e/o rabdomiolisi. Per tale ragione la Cerivastatina è stata ritirata dal mercato. Al contrario, la Atorvastatina, introdotta in commercio nel 1997, pur non avendo la stessa potenza della Cerivastatina, è ancora in uso per le sue ottime capacità di ridurre la ipercolesterolemia.

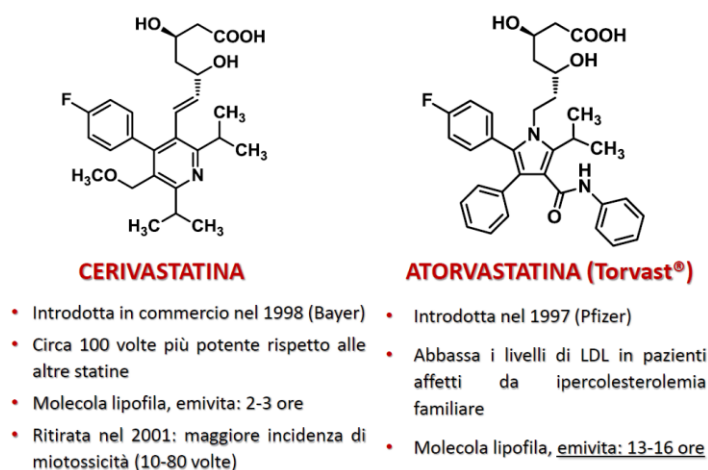


Figura 58 - Statine di IV generazione

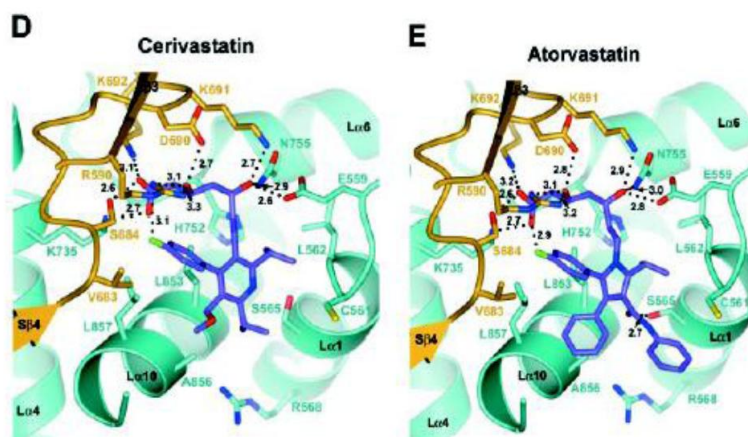


Figura 59 - Statine di IV generazione

Da un punto di vista progettuale, è interessante sottolineare che, nelle prime quattro generazioni di statine appena descritte, l'obiettivo sia stato sempre quello di ricercare un compromesso tra l'aspetto farmacodinamico e quello farmacocinetico. Tale obiettivo, in realtà, è stato raggiunto compiutamente solo nella quinta generazione.

Alla quinta generazione di statine appartiene la **Rosuvastatina**, che, pur essendo strutturalmente molto simile alla Cerivastatina, differisce da quest'ultima per la presenza di un gruppo metan-sulfonico (figura 60). Il gruppo metan-sulfonico aumenta l'idrofilia di questa molecola (che, per tale ragione ha una minore tossicità) e, allo stesso tempo, realizza un'ulteriore interazione al sito attivo dell'enzima rispetto alle altre statine. Queste caratteristiche, inoltre, permettono alla Rosuvastatina di avere una maggiore affinità all'enzima (figure 61 e 62) e, di conseguenza, una elevata capacità di abbassare il colesterolo LDL.

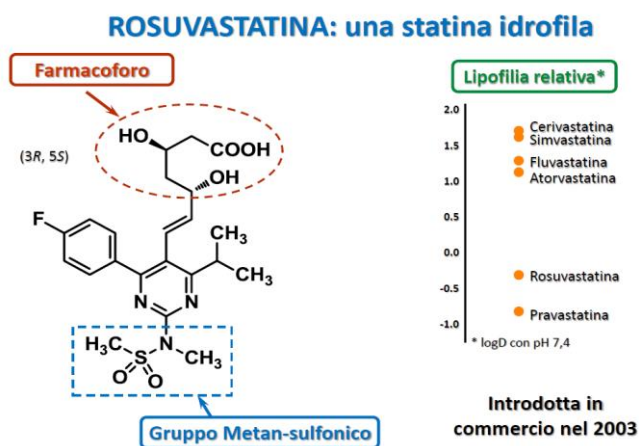


Figura 60 - Statine di IV generazione

Rosuvastatina e la Pravastatina, infine, essendo molto idrofile, sfruttano per accedere negli epatociti particolari sistemi di trasporto presenti sulla membrana basolaterale (figura 64).

Perché le statine agiscono selettivamente sull'HMG-CoA dell'epatocita?

- Capillari dei sinusoidi epatici*: elevata permeabilità
 - Metabolismo di primo passaggio
 - Lipofilia
 - Elevato legame farmaco-proteico
 - scarsa permeazione attraverso le membrane
- 

Figura 64 - Statine: farmacocinetica

Le statine hanno una serie di effetti collaterali tra cui si ricordano la miotossicità e l'alterazione della funzionalità epatica (figura 65).

Statine: Effetti Terapeutici

Cause of death	Simvastatin (n = 2,221)	Placebo (n = 2,223)	Risk reduction
Coronary	111	189	42% (p<0.00001)
Other cardiovascular	18	25	
Non-cardiovascular	46	49	
All causes	182	256	30% (p = 0.0003)

4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study.

Statine: Effetti Collaterali

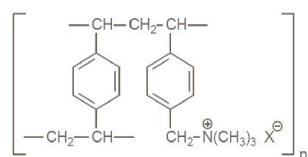
- Alterazione dei test di funzionalità epatica
- **Miotossicità:** da lieve miopatia a grave rhabdomiolisi
 - Meccanismo non noto
 - Incidenza: < 0.1%
 - Reversibile
 - Dose-dipendente
 - Incrementata dall'associazione con fibrati (soprattutto gemfibrozil), niacina, farmaci inibitori del CYP P450 3A4

Figura 65 - Statine: effetti terapeutici e collaterali

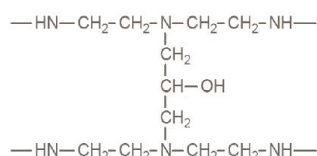
b) Resine leganti gli acidi biliari

Le resine leganti gli acidi biliari sono polimeri che aumentano l'escrezione fecale di acidi biliari. A questa classe di farmaci appartengono la **Colestiramina** e il **Colestipolo** (figura 66).

- Resine a scambio anionico
- Legano selettivamente molecole cariche negativamente

**Colestiramina (1973)**

- Copolimero di stirene e divinilbenzene (2-4%) contenente 4 meq/g di gruppi ammonici quaternari
- Tutti i siti sono disponibili per legare gli anioni

**Colestipolo (1977)**

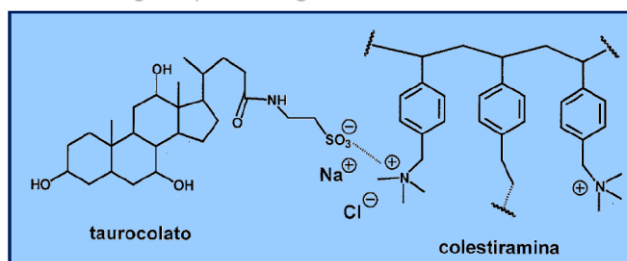
- Copolimero di tetraetilenpentamina ed epicloridrina
- I gruppi amminici (II e III) hanno $pK_a \approx 9$: la capacità di legare gli anioni dipende dal pH dell'intestino

Figura 66 - Resine leganti gli acidi biliari

In condizioni fisiologiche, il 95% dei sali biliari secreti nel lume intestinale è riassorbito e riutilizzato, mentre, in presenza di questi farmaci, l'escrezione aumenta in modo significativo. Colestiramina e Colestipolo sono infatti resine a elevato peso molecolare che a contatto con i fluidi intestinali si rigonfiano, e, possedendo una carica positiva, sono in grado di legare stabilmente gli acidi biliari, impedendone il riassorbimento (figura 67).

Meccanismo d'Azione

- In condizioni fisiologiche, il 95% dei sali biliari secreti nel lume intestinale è riassorbito e riutilizzato
- Queste resine legano gli acidi biliari scambiando ioni Cl^- con cariche negative presenti sugli acidi biliari

*Figura 67 - Resine leganti gli acidi biliari*

Quando gli acidi biliari non sono riassorbiti nell'intestino; si attivano una serie di meccanismi compensatori volti ad aumentare la *clearance* del colesterolo legato alle LDL dal plasma (figura 68).

Si legano agli acidi biliari (AcB) e ne aumentano la secrezione fecale

- ➡ Gli AcB non vengono riassorbiti
- ➡ Non si ha il feed-back negativo sulla 17α -idrossilasi
- ➡ Aumenta la conversione del colesterolo in AcB

Diminuzione della concentrazione epatica di colesterolo

Meccanismi compensativi

- Aumentata espressione dei recettori per le LDL
- Aumento assorbimento epatico di colesterolo
- Stimolazione espressione della HMG-CoA reduttasi
- Stimolazione biosintesi del colesterolo

Aumenta la clearance di colesterolo LDL dal plasma

Figura 68 - Resine leganti gli acidi biliari

La Colestiramina e il Colestipolo formano un legame ionico con l'acido biliare che, non essendo riassorbito, determinerà la richiesta di una maggiore quantità di colesterolo per trasformarlo in acidi biliari da secernere. Tale quantità di colesterolo è poi recuperata dalle LDL. Spesso questi farmaci sono associati alle statine per evitare un'eccessiva sintesi di colesterolo da parte dell'HMG-CoA reduttasi (figura 69).

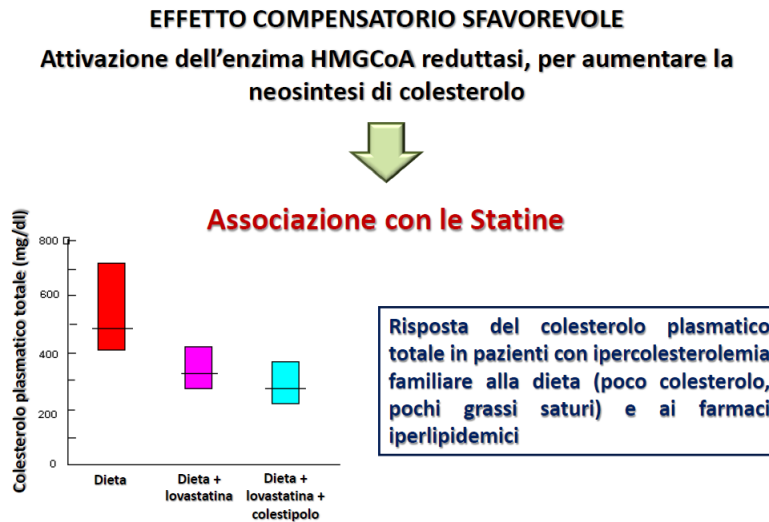


Figura 69 - Resine leganti gli acidi biliari

Le resine leganti gli acidi biliari sono controindicate in casi di ipertrigliceridemia o colelitiasi. Questi farmaci sono accompagnati da effetti collaterali quali costipazione e ipoprotrombinemia associata a deficit di vitamina K (figure 70 e 71).

Usi terapeutici:

- Da soli od in associazione nel trattamento ipercolesterolemia
- Controindicati in caso di ipertrigliceridemia e di colelitiasi

Effetti Collaterali:

- Farmaci sicuri (non vengono assorbiti)
- Effetti gastrointestinali (costipazione)
- Ipoprotrombinemia associata a deficit di vitamina K (rara)

Interazioni:

- Interferiscono con l'assorbimento di diversi farmaci (acidi)

**Non assumere altri farmaci almeno
1 ora prima o 4 ore dopo l'ingestione delle resine**

Figura 70 - Resine leganti gli acidi biliari

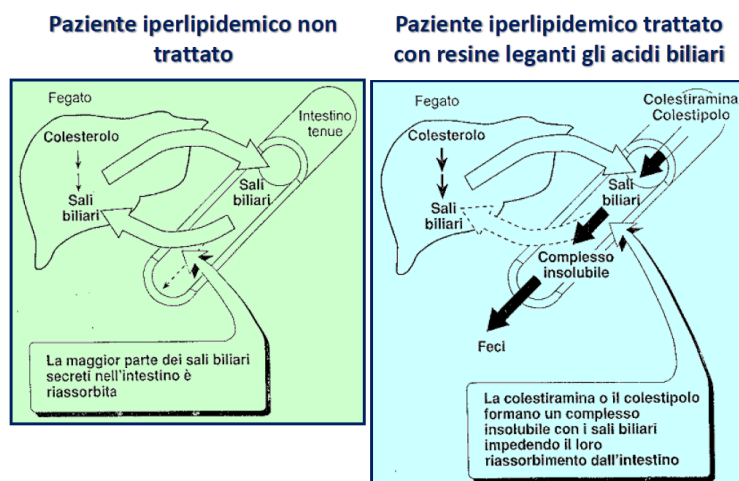


Figura 71 - Resine leganti gli acidi biliari

c) Ezetimibe

L'**Ezetimibe** è un farmaco capace di bloccare l'assorbimento intestinale del colesterolo, in quanto inibisce irreversibilmente il NPC1L1 (*Niemann–Pick C1-like 1 protein*), trasportatore specifico del colesterolo e dei fitosteroli, particolarmente espresso a livello intestinale (figura 72). Questo trasportatore è una proteina localizzata nel tratto iniziale del duodeno in grado di riconoscere l'anello ciclopentanperidrofenantrenico del colesterolo.

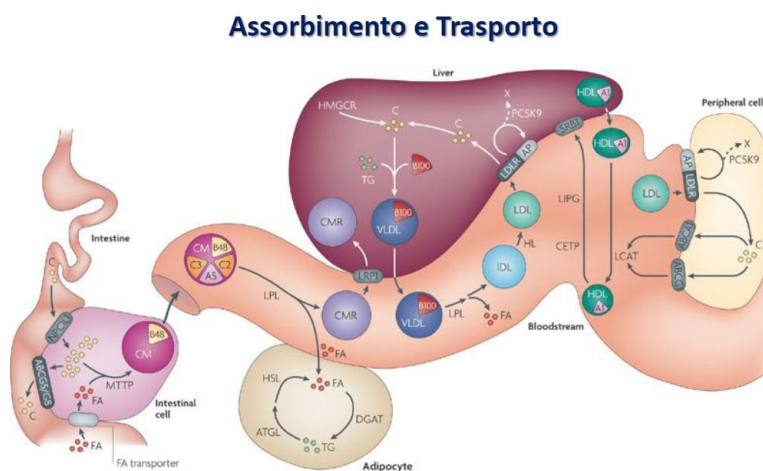


Figura 72 - Colesterolo: assorbimento e trasporto

Da un punto di vista chimico, l'Ezetimibe presenta una porzione anellare che mima quella del colesterolo e lo rende selettivo verso il trasportatore del lipide (figura 73). Il legame irreversibile con il target molecolare avviene attraverso l'anello lattamico, molto reattivo per la tensione che si crea tra gli angoli di legame (è bene ricordare che l'angolo di legame in un ciclo a quattro termini è di 45°).

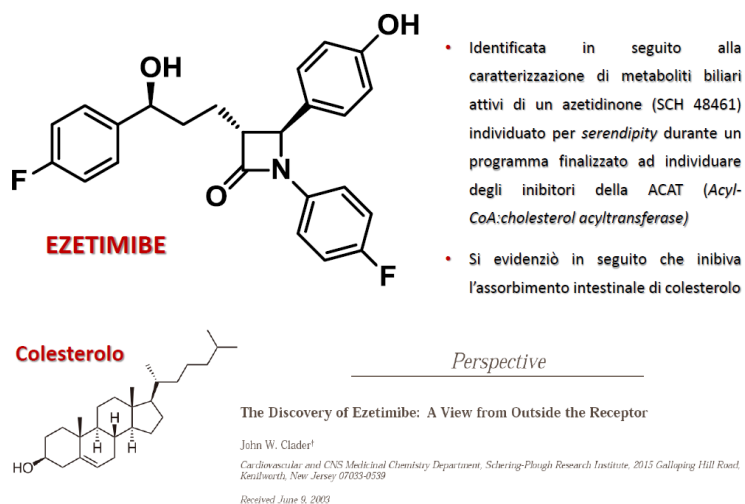


Figura 73 - Inibitori del trasporto del colesterolo

Gli effetti farmacologici dell'Ezetimibe permettono una buona riduzione delle LDL e un incremento delle HDL (figure 74 e 75).

Ezetimibe

Target molecolare

- **NPC1L1** (Niemann–Pick C1-like 1 protein), specifico **trasportatore di colesterolo e fitosteroli** particolarmente espresso a livello intestinale
- Identificato nel 2004 grazie ad un approccio bioinformatico
- L'**inibizione** è di tipo **irreversibile**

8132–8137 | PNAS | June 7, 2005 | vol. 102 | no. 23

Proprietà Farmacologiche

- Buona riduzione delle LDL ed incremento delle HDL
- Farmaco ben tollerato con minimi effetti collaterali
- Farmacocinetica:
 - Assorbimento rapido, lunga emivita (circa 22 ore)
 - Eliminato sottoforma di glucuronide (attraverso le feci)

Figura 74 - Inibitori del trasporto del colesterolo

Effetti sui livelli di trigliceridi, colesterolo, LDL e HDL

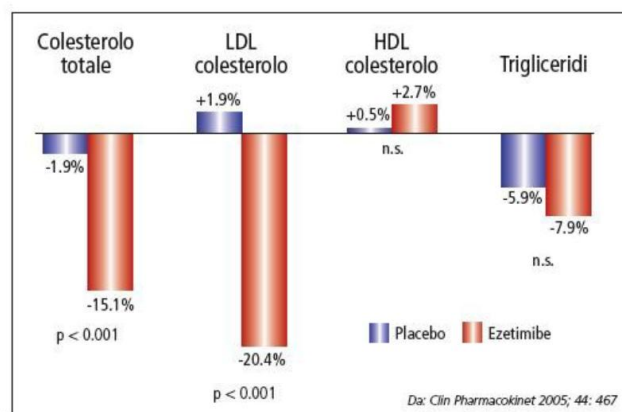


Figura 2. Riduzioni medie del colesterolo LDL con l'uso di ezetimibe (10 mg/die) in monoterapia.

Figura 75 - Ezetimibe

Questo farmaco è ben tollerato e ha minimi effetti collaterali. Da un punto di vista farmacocinetico, si caratterizza per un rapido assorbimento, una lunga emivita (circa ventidue ore) e una eliminazione fecale sotto forma di glucuronide. L'associazione di Ezetimibe e statine risulta vantaggiosa perché produce una contemporanea riduzione dell'assorbimento e della sintesi del colesterolo (figura 76).

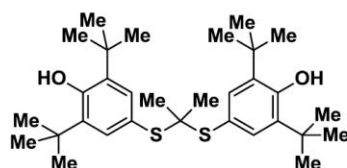


Figura 76 - Associazione Ezetimibe/statine

d) Probucolo

Il **Probucolo** è un antiossidante capace di inibire fenomeni aterosclerotici e aumentare la velocità di rimozione delle LDL dal plasma. Il Probucolo è utilizzato in terapia poiché la sua attività antiossidante permette di contrastare i fenomeni di infiammazione e di perossidazione provocati dalla pressione sull'endotelio del sangue reso viscoso dagli alti livelli di colesterolo. Gli effetti aterosclerotici che questa molecola riesce a prevenire dipendono, invece, dalla sua capacità a stimolare l'emo-ossigenasi-1.

Questo farmaco presenta come principale effetto collaterale la riduzione delle HDL (figura 77).

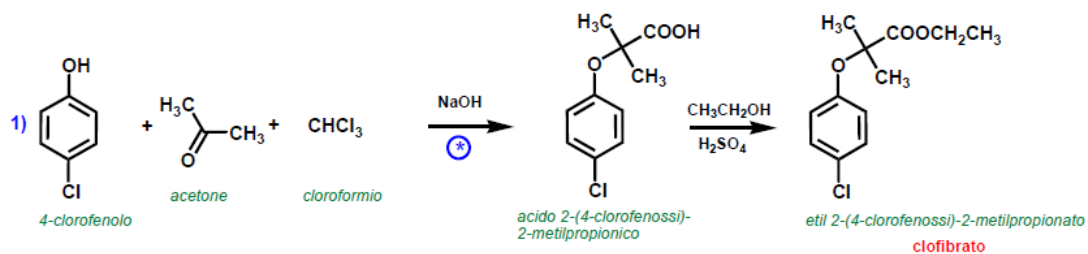


- Antiossidante molto lipofilo di utilizzo industriale
- Inibisce i fenomeni aterosclerotici in animali ipercolesterolemici
- **Meccanismo d'azione** (non chiaro): **aumenta** la **velocità** di **rimozione** di **LDL** dal plasma, attraverso un sistema non mediato dai recettori per le LDL
- Effetti collaterali: riduzione livelli HDL

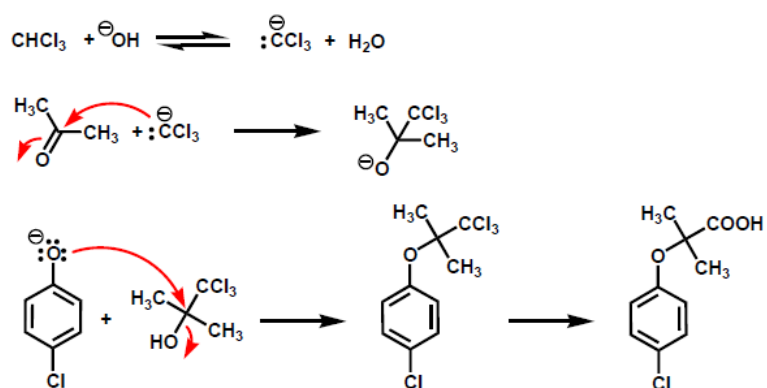
**Diminuisce la colesterolemia fino al 20%,
senza effetti sulla trigliceridemia**

Figura 77 - Probucolo

CLOFIBRATO

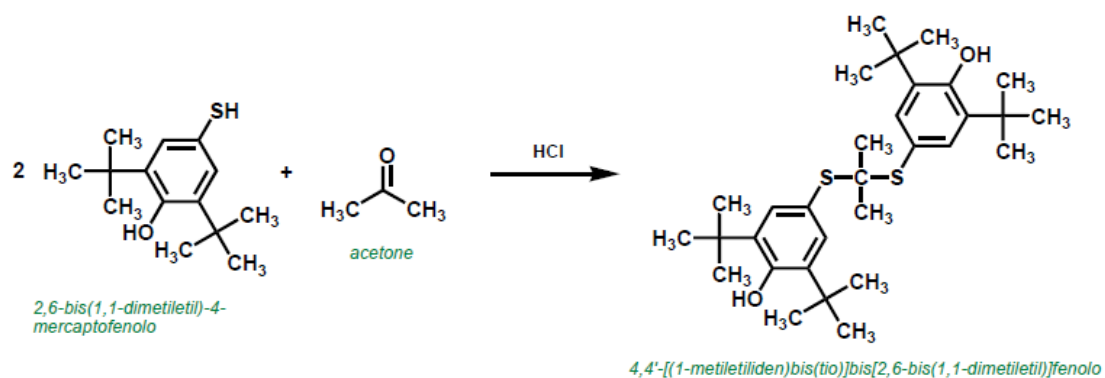


⚙ Meccanismo:



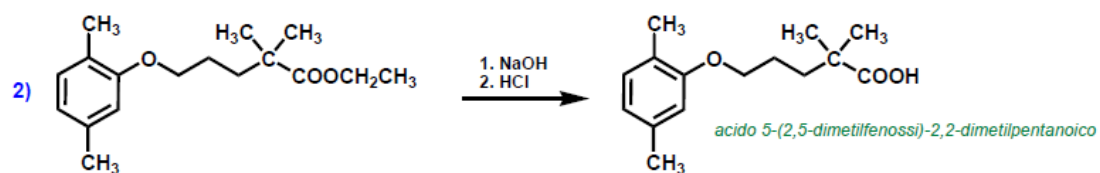
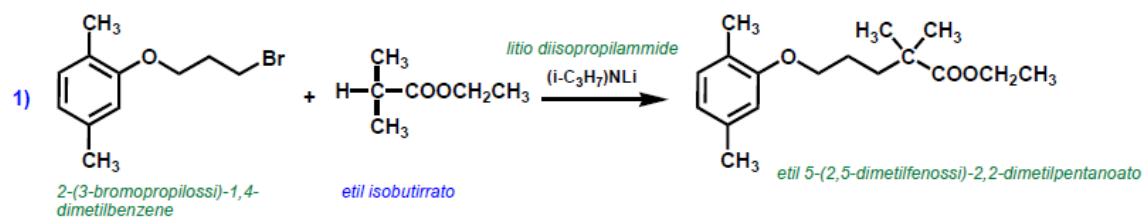
ANNOTAZIONI

PROBUCOLO



ANNOTAZIONI

GEMFIBROZIL



ANNOTAZIONI

Capitolo Ventiquattresimo

Antiemicranici

PUNTI CHIAVE

- ✓ L'emicrania è una delle forme più comuni di cefalea primaria ed è caratterizzata da fenomeni dolorifici di tipo monolaterale, non di rado invalidanti, della durata di 24-48 ore, che possono ripetersi anche più volte in un mese.
- ✓ La terapia adottata per la cura delle emicranie è volta al controllo della sintomatologia dolorifica. I farmaci antiemicranici si suddividono in due categorie, quelli utilizzati per gli attacchi acuti e quelli utilizzati nella profilassi.
- ✓ Le classi di farmaci utilizzate per gli attacchi acuti di emicrania sono i triptani, i derivati dell'ergot e gli antidolorifici.
- ✓ Le classe di farmaci utilizzate nella profilassi dell'emicrania sono i calcio antagonisti (alcuni), i β -bloccanti (alcuni), gli antidepressivi triciclici (inibitore del reuptake), gli antagonisti serotoninergici, la Lisuride e l'Acido valproico.

24.1 INTRODUZIONE

La cefalea è una sensazione, molesta o dolorosa, circoscritta o diffusa, continua, intermittente o sporadica, che interessa il capo.

“Il Mal Di Testa”

- Per **mal di testa** o **cefalea** si intende il disturbo doloroso provato in qualsiasi parte della zona della testa o del collo
- La cefalea è un sintomo aspecifico, può avere molte possibili cause, può essere un sintomo di diverse patologie
- Il cervello non è sensibile al dolore, manca di recettori per percepirlo. Nocicettori che possono sentire il dolore sono presenti nelle arterie extracraniche, nelle grandi vene, nei nervi cranici e spinali, nei muscoli della testa, del collo e delle meningi
- Vi sono oltre **200 tipi** di mal di testa, che vanno da quelli innocui a quelli che presentano un pericolo di vita
- La classificazione delle cefalee maggiormente utilizzata è quella definita dalla *International Headache Society* (IHS)

Figura 1 - Cefalee

La classificazione delle cefalee maggiormente utilizzata è quella definita dalla International Headache Society (IHS), che le suddivide in due gruppi (figura 2):

- a) **cefalee primarie** (o *idiopatiche*) nelle quali il dolore, sintomo d'obbligo per la diagnosi, si manifesta senza cause documentabili;

- b) **cefalee secondarie** (o *sintomatiche*), nelle quali, al contrario, il dolore è connesso a una causa identificabile (infiammazione delle meningi, processi espansivi intracranici, eccetera) ed è, quindi, sintomatico di un evento morboso.

Classificazione IHS delle cefalee, nevralgie craniche e dolori facciali

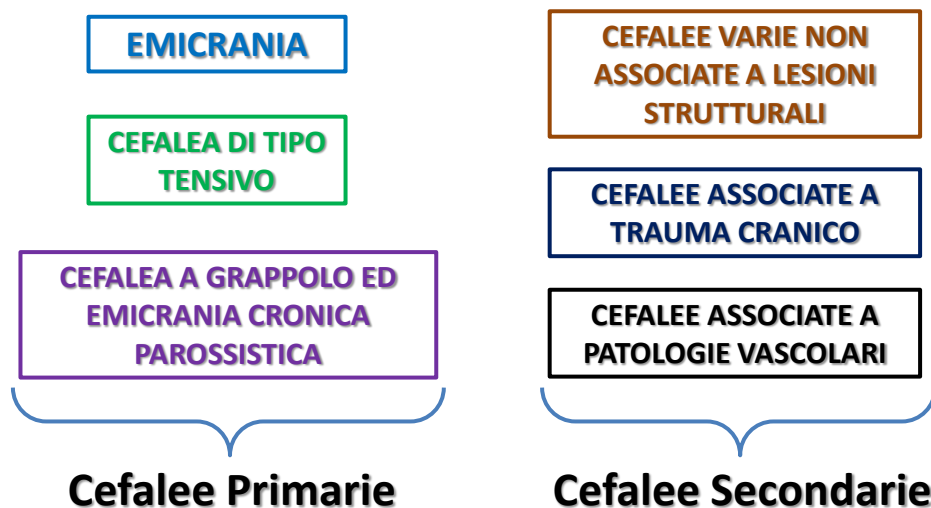


Figura 2 - Classificazione delle cefalee

Le forme più comuni di cefalea primaria sono le **emicranie** (figura 2), le **cefalee a grappolo** (figura 3) e quelle **muscolo tensive** (figura 4).

Emicrania: Il mal di testa al femminile ♀



- Mal di testa unilaterale (colpisce solo una metà della testa) di natura pulsante, con durata variabile tra 2 e 72 ore
- I sintomi associati possono includere nausea, vomito, fotofobia (aumento della sensibilità alla luce), fonofobia (aumento della sensibilità al suono); il dolore generalmente si aggrava a seguito dell'attività fisica
- Un terzo delle persone sperimentano l'**aura**: visione di luci e colori lampeggianti, più o meno improvvisi e intensi; disturbo transitorio visivo, sensoriale, motorio o del linguaggio che precede di poco il verificarsi di un episodio di mal di testa, e scompare con esso

“Ho la testa che mi scoppia!” cit.

Figura 3 - Emicrania

Cefalea a Grappolo: Il mal di testa al maschile



- Caratterizzata da un dolore lancinante e trafittivo attorno ad un occhio o a uno zigomo
- Si accompagna spesso a irritazione congiuntivale e lacrimazione
- Ha carattere periodico, con fasi attive (grappoli) alternate a fasi di remissione spontanea; ha periodicità di tipo stagionale
- Ha una durata variabile da 15-30' a 2-3 h; Le crisi, molto dolorose, possono ripetersi anche più volte al giorno
- L'intenso dolore è causato dall'eccessiva dilatazione dei vasi cranici che generano pressione sulle terminazioni sensitive del nervo trigemino

"Ho un dolore che mi trapana l'orecchio!" cit.

Figura 4 - Cefalee a grappolo

Cefalea di Tipo Tensivo



- È la più frequente (90%) tra le cefalee
- Caratterizzata da dolore sordo, persistente, non pulsante, costrittivo della fronte fino alla nuca, collo e spalle spesso sono rigidi e doloranti
- Forte sensazione di compressione della testa, come stretta da una morsa; il dolore non pulsante è frequentemente bilaterale, lieve o moderato, o anche molto intenso
- Dura 4-6 h, ma può anche manifestarsi per minuti, un giorno intero, per diversi giorni o mesi, talora per anni; la sua comparsa o intensità è influenzata da stress emotivi, ansia e depressione.

"Ho un cerchio alla testa!" cit.

Figura 5 - Cefalee di tipo tensivo

L'emicrania è contraddistinta da eventi dolorifici di tipo monolaterale caratterizzati da attacchi, non di rado invalidanti, della durata di 24-48 ore, che possono ripetersi anche più volte in un mese. L'emicrania si manifesta con un iniziale disturbo della vista (detto aura) a cui segue una cefalea pulsatile nella zona della nuca e degli zigomi, che, di frequente, si accompagna a fotofobia, prostrazione, nausea e vomito. La sensazione di dolore indotta dalle emicranie è dovuta alla stimolazione delle vie nervose trigeminali che, alterando la permeabilità delle arteriole, producono inizialmente fenomeni di vasocostrizione a cui seguono quelli di forte vasodilatazione della circolazione extracerebrale.

I meccanismi fisiopatologici dell'emicrania non sono stati ancora del tutto chiariti. Attualmente, la tesi maggiormente accettata sostiene che questo tipo di cefalee siano dovute a una complessa serie di eventi sia neurali sia vascolari connessi ad anomalie del flusso ematico e ad alterazioni dei sistemi neurotrasmettitoriali (come, per esempio, quelli del glutammato o degli oppioidi). Inoltre, un ruolo significativo è svolto dalle anomalie serotoninergiche: durante un attacco di emicrania si assiste, infatti, a un brusco aumento della secrezione urinaria dei metaboliti della serotonina, i cui livelli plasmatici variano improvvisamente. Ne deriva che l'emicrania è una patologia spesso ereditaria (che colpisce prevalentemente il sesso femminile), o derivante da disfunzioni organiche come quelle a carico dell'ipotalamo.

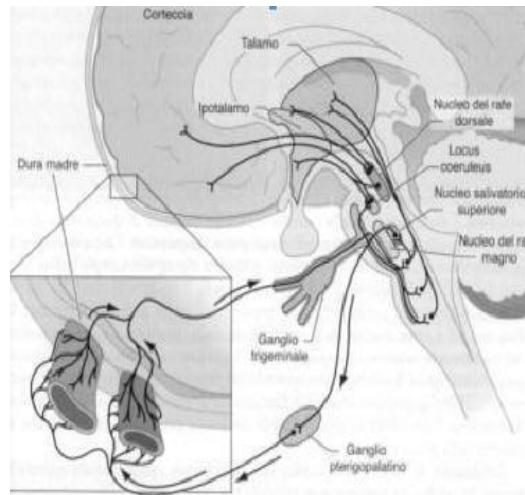


Figura 6 - Neurotrasmissione ipotalamica e attività trigeminale sulle arterie epicraniche

Cefalee: Ruolo della Serotonina

Sulla base di diverse osservazioni sperimentali è stato ipotizzato che l'improvvisa **liberazione di serotonina** sia in grado di innescare l'attacco emicranico provocando la **vasocostrizione** delle arterie cerebrali

La successiva rapida **metabolizzazione della serotonina**, e la riduzione dei suoi livelli plasmatici, comporta quindi una intensa **vasodilatazione**, correlata alla fase dolorosa dell'attacco emicranico

Figura 7 - Cefalee: ruolo della serotonina

Cefalee: Fisiopatologia

I meccanismi fisiopatologici di base, nonostante i numerosi progressi conseguiti recentemente, sfuggono ad una definizione precisa!

Secondo recenti teorie, le cefalee sono dovute ad una complessa serie di eventi sia **neurali** che **vascolari**



I meccanismi iniziano all'interno del cervello e quindi si diffondono ai vasi sanguigni, e le cause scatenanti sono molteplici.

1. Fase Prodromica → **Vasocostrizione**
2. Fase di Attacco → **Vasodilatazione**

Un ruolo chiave è svolto dalla Serotonina!

Figura 8 - Cefalee: fisiopatologia

In particolare, la crisi vascolare è caratterizzata da tre fasi.

- 1) Nella fase preliminare o prodromica (aura) si verifica una vasocostrizione dei rami della carotide interna e un'ischemia della corteccia cerebrale, con conseguenti disturbi visivi, sensitivi e psichici.
- 2) Nella seconda fase si verifica una vasodilatazione e una distensione delle arterie epicraniche (rami della carotide esterna), distensione che irrita le terminazioni nervose e causa il dolore acuto pulsante, in genere accompagnato da nausea, vertigini e disturbi digestivi (fase di attacco).
- 3) Nella terza fase segue, a causa della vasodilatazione, una trasudazione del plasma dai vasi e all'edema, causando un dolore sordo e continuo

Il trattamento delle emicranie dunque si basa su terapie sintomatiche che agiscono repentinamente e profilattiche che controllano le crisi in un quadro cronico.

Cefalee: Trattamento Farmacologico

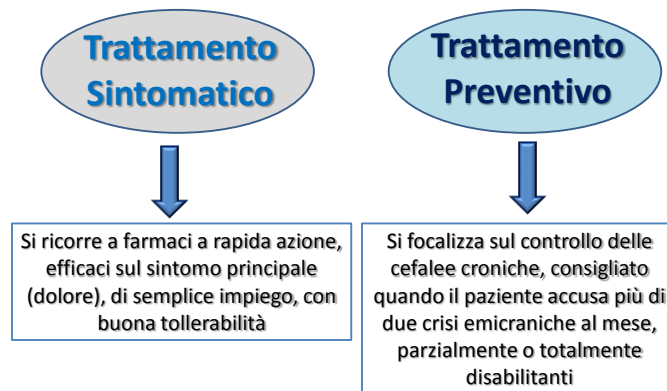


Figura 9 - Trattamento sintomatico e preventivo dell'emicrania

24.2 TRASMISSIONE SEROTONINERGICA E IL RUOLO DELLA SEROTONINA

La serotonina è un composto organico, derivato del triptofano, chimicamente identificabile nella 5-idrossitriptamina (5-HT), biosintetizzato all'interno dei neuroni serotoninergici del sistema nervoso centrale, nonché nelle cellule enterocromaffini nell'apparato gastrointestinale. La serotonina è molto presente nella mucosa gastrointestinale, nelle piastrine (le quali sono il mezzo di accumulo e di trasporto ematico di questa sostanza), nella milza e, talvolta, nei mastociti, oltre che, naturalmente, all'interno di numerosi neuroni (detti, appunto, serotoninergici) periferici e centrali.

La serotonina subisce, durante il suo catabolismo, due processi (consecutivi) di ossidazione a opera di una monoamminoossidasi e di una ossidasi specifica. L'ossidasi specifica trasforma la serotonina prima in 5-idrossiindolacetaldeide e, successivamente, in 5-idrossiindolacetato, il quale rappresenta il principale prodotto di eliminazione urinaria della serotonina (il resto è biotrasformazione in melatonina a livello della ghiandola pineale) (figura 10). Attraverso l'attivazione di un complesso sistema di recettori, la serotonina svolge, a livello periferico, un'azione stimolante sulla muscolatura liscia dei vasi sanguigni, del tubo digerente e dei bronchi; a livello centrale è nota invece, la stimolazione della patogenesi dell'ipertensione, dell'emicrania, del vomito grave e delle forme depressive severe.

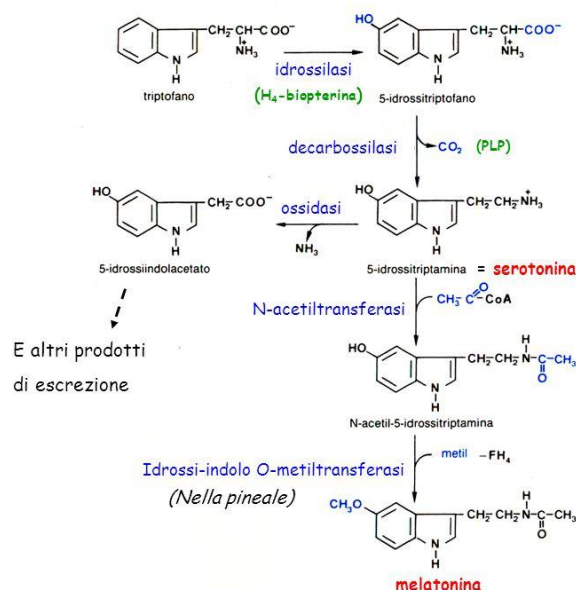


Figura 10 - Biosintesi della serotonina e biosintesi della melatonina

I sottotipi recettoriali della serotonina sono elencati in figura 11.

Serotonina: Sottotipi Recettoriali

Recettore	Proteina G	Localizzazione	Effetti
5-HT_{1A-F}	G _{i/o} (cAMP ↓)	<ul style="list-style-type: none"> SNC SNC (<i>Substantia nigra</i>) Vasi Sanguigni 	<ul style="list-style-type: none"> Dipendenza, aggressività, ansia, emesi, sonno, comportamento sessuale, termoregolazione, apprendimento, memoria Locomozione Vasocostrizione
5-HT_{2A-C}	G _{q/11} (DAG/IP ₃ ↑)	<ul style="list-style-type: none"> SNC Piastrine Muscolatura liscia Stomaco Vasi Sanguigni 	<ul style="list-style-type: none"> Dipendenza, ansia, appetito, cognizione, sonno, termoregolazione, locomozione Aggregazione Contrazione Motilità gastrointestinale Vasocostrizione
5-HT₃	LIGC (Na ⁺ , K ⁺)	<ul style="list-style-type: none"> SNC Tratto gastrointestinale 	<ul style="list-style-type: none"> Apprendimento, memoria, ansia Emesi, motilità gastrointestinale
5-HT₄	G _s (cAMP ↓)	<ul style="list-style-type: none"> SNC Tratto gastrointestinale 	<ul style="list-style-type: none"> Apprendimento, memoria, ansia, locomozione Vasocostrizione
5-HT_{5A}	G _{q/11} (DAG/IP ₃ ↑)	<ul style="list-style-type: none"> SNC 	<ul style="list-style-type: none"> Locomozione, sonno
5-HT₆	G _s (cAMP ↓)	<ul style="list-style-type: none"> SNC 	<ul style="list-style-type: none"> Ansia, cognizione, apprendimento, memoria
5-HT₇	G _s (cAMP ↓)	<ul style="list-style-type: none"> SNC Vasi sanguigni 	<ul style="list-style-type: none"> Ansia, respirazione, sonno, termoregolazione Vasocostrizione

I sottotipi recettoriali 5-HT₁ e 5-HT₅ sono localizzati a livello presinaptico (autocettori)

Figura 11 - Sottotipi recettoriali

In particolare, questi sottotipi recettoriali svolgono le seguenti attività:

- Nel tratto gastrointestinale, il 5-HT determina un aumento della motilità intestinale e la secrezione di fluidi; può, inoltre, provocare nausea e vomito mediante la stimolazione del muscolo liscio e dei nervi sensoriali dello stomaco.
- Nei vasi sanguigni, l'attivazione dei 5-HT_{1D} determina la vasocostrizione dei grandi vasi intracranici, la cui dilatazione contribuisce all'emicrania.

- Nelle piastrine, i 5-HT_{2A} determina l'aggregazione. Se l'endotelio è intatto, la liberazione di serotonina dalle piastrine adese causa vasodilatazione che permette lo scorrimento del flusso sanguigno. Se, invece, l'endotelio è danneggiato, la serotonina causa costrizione e ostacola ulteriormente il flusso ematico.
- A livello delle terminazioni nervose sensoriali nocicettive, il 5HT₃ media gli impulsi dolorifici.
- A livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC), il 5-HT svolge un ruolo importante nella regolazione dell'umore e del sonno, della temperatura corporea e dell'appetito. Inoltre, questo recettore è coinvolto in numerosi disturbi neuropsichiatrici.

I recettori della serotonina si raccolgono in sette gruppi (figura 12), con altrettanti sottotipi, tuttavia solo i primi quattro hanno un certo interesse farmacologico e in prevalenza sono accoppiati a proteine G, mentre 5-HT₃ è un recettore-canale:

In particolare,

- i 5-HT₁ sono localizzati preferenzialmente a livello cerebrale, dove svolgono la funzione di *autocettori presinaptici* attraverso l'inibizione dell'adenilatociclastasi. Su questo tipo di recettori agiscono gli antiemicranici (Triptani) e gli ansiolitici (Buspirone);
- i 5-HT₂ sono accoppiati a proteine Gq e subiscono l'azione come antagonisti, degli alcaloidi dell'ergot e degli anticefalgi (Metisergide), mentre come agonisti delle sostanze di abuso;
- i 5-HT₃ (recettori canale che permeano ioni sodio, potassio e calcio) mediano gli effetti eccitatori e quelli coinvolti nello stimolo del vomito;
- i 5-HT₄ aumentano le concentrazioni di cAMP e mediano effetti sulla motilità intestinale.

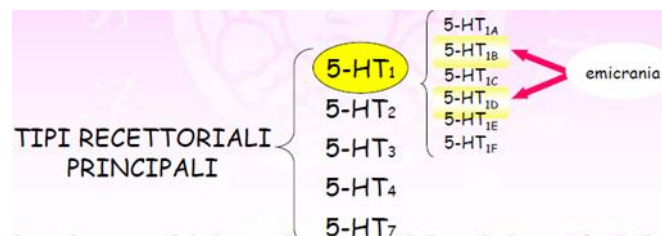


Figura 12 - Sottotipi recettoriali coinvolti nell'emicrania

Il sottotipo autocettoriale 5-HT_{1D} è il recettore della serotonina maggiormente presente a livello dei vasi intracranici nell'uomo.

24.3 LE CLASSI DI FARMACI ANTIEMICRANICI

In terapia si utilizzano farmaci per controllare la sintomatologia, in particolare quella dolorifica e possono, pertanto, suddividersi, secondo le linee guide della Società Italiana per lo studio della cefalee (SISC), in farmaci utilizzati per gli attacchi acuti e quelli utilizzati nella profilassi.

Alla prima categoria appartengono (figura 13):

- Triptani**
- Derivati dell'ergot**
- Antidolorifici**

I Triptani e i derivati dell'ergot agiscono da agonisti autorecettoriali specifici del recettore serotoninergico, in modo rapido e localizzato, al fine di ottenere vasocostrizione e contrastare la fase acuta dell'attacco emicranico. In tal modo, questi farmaci evitano la liberazione di peptidi pro-infiammatori, un fenomeno associato all'effetto vasodilatativo. Per quanto riguarda gli

antidolorifici, si rinvia ai capitoli in cui questi tipo di farmaci sono trattati. Gli antiemetici intervengono sul controllo del vomito da dolore emicranico.

Terapia sintomatica dell'emicrania (Linee guida SISC*)

FARMACO	DOSAGGIO (mg)
Agonisti dei recettori della famiglia 5-HT₁	
<i>Sumatriptan</i>	6 s.c.; 100 p.o.; 25 rettale
<i>Naratriptan</i>	2.5 p.o.
<i>Zolmitriptan</i>	2.5 p.o.
Derivati dell'Ergot	
<i>Diidroergotamina</i>	0.5-1 p.o., i.m. e.v.
<i>Ergotamina</i>	1-2 p.o.; 0.25 i.m.; 0.5-2 rettale
Analgesici	
<i>Acido Acetilsalicilico</i>	500-1000 p.o., i.m., e.v.
<i>Indometacina</i>	25-50 p.o.; 50-100 rettale
<i>Naprossene sodico</i>	550-1100 p.o. o rettale
<i>Ibuprofene</i>	600-1200 p.o. o rettale
<i>Diclofenac</i>	100 p.o., rettale, i.m.
<i>Paracetamolo</i>	1000 p.o. o rettale
Antiemetici	
<i>Metoclopramide</i>	10 p.o. o i.m.
<i>Domperidone</i>	10 p.o.; 30 i.m.
<i>Proclorperazina</i>	5 p.o.; 10 rettale, i.m. e.v.

*SISC = Società Italiana per lo studio delle Cefalee

Figura 13 - Terapia sintomatica dell'emicrania

Gli antiemetici presenti nella figura 14 intervengono sul controllo del vomito indotto dal dolore emicranico.

Della seconda categoria fanno invece parte i seguenti:

- d) **Calcio antagonisti** (Verapamil, Cinnarizina e Flunarizina)
- e) **β-bloccanti** (alcuni)
- f) **Antidepressivi triciclici e antagonisti serotoninergici**
- g) **Lisuride e Acido valproico**

Questi farmaci inducono vasodilatazione per contrastare, invece, la prima fase, ossia quella prodromica di vasocostrizione.

Terapia preventiva dell'emicrania (Linee guida SISC)

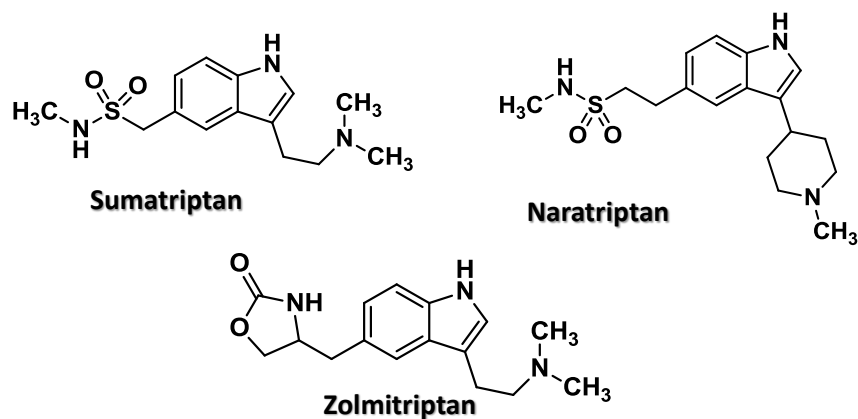
FARMACO	DOSAGGIO (mg/die)
Calcio-antagonisti	
<i>Flunarizina</i>	5-10
<i>Cinnarizina</i>	75-150
<i>Verapamil</i>	160-320
β-bloccanti	
<i>Propranololo</i>	40-240
<i>Metoprololo</i>	100-200
<i>Atenololo</i>	50-100
<i>Nadololo</i>	40-240
<i>Timololo</i>	10-20
Antidepressivi triciclici	
<i>Amitriptilina</i>	25-100

Figura 14 - Terapia preventiva dell'emicrania

a) Triptani

I Triptani sono agonisti del sottotipo autocettoriale 5-HT_{1D} e 5-HT_{1B} la cui attivazione determina una riduzione della distensione delle arterie epicraniche, consentendo di preservare la conseguente stimolazione delle terminazioni nervose (trigemino) che causa il dolore acuto e pulsante (figura 15).

Agonisti dei recettori 5-HT₁: Triptani



Agonisti dei recettori pre-sinaptici 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} (autocettori)

→ Riduzione della liberazione della serotonina ←

Figura 15 - Agonisti dei recettori 5-HT₁; Triptani

La selettività operata dalla serotonina nei confronti dei suoi sottotipi recettoriali consiste prevalentemente nell'orientare la catena laterale verso le differenze minime che caratterizzano le diverse popolazioni recettoriali.

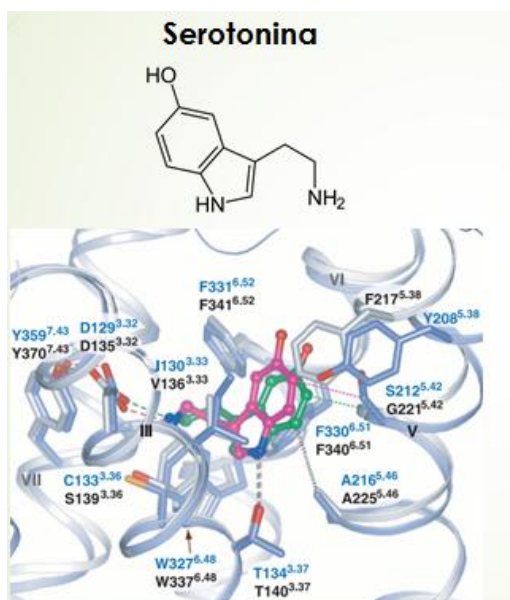


Figura 16 - Legami molecolari della serotonina

Nella figura 16 è presente il legame della molecola della serotonina con i sottotipi 5-HT_{1B} (ligando magenta/blu chiaro) e 5-HT_{2B} (ligando verde/recettore bianco). Questi due recettori differiscono per alcuni, fondamentali, rapporti con il ligando.

In particolare:

- il legame a idrogeno tra (-NH₂) della serotonina e il (-COOH) dell'aspartato (D, 129/135);
- il legame a idrogeno tra l'OH della treonina e l'(-NH-) indolico;
- l'interazione tra l'indolo e l'alanina;
- l'interazione tra l'indolo e la serina (5-HT_{1B}) o la glicina (5-HT_{2B});
- il π -stacking tra indolo e tirosina (5-HT_{1B}) o fenilalanina (5-HT_{2B}).

La molecola di serotonina ha i seguenti punti farmacoforici:

- Un gruppo aromatico (appartenente al sistema indolico);
- Una ammina protonata donatrice di legami a idrogeno (-NH₃⁺);
- Un accettore di legami a idrogeno (ammina primaria);
- Un sito di legame addizionale donatore e accettore di legami a idrogeno (-OH);
- Una regione idrofobica che comprende tutto il nucleo indolico.

Come mostrato nelle figure 17 e 18, i Triptani trovano piena corrispondenza col farmacoforo della serotonina.

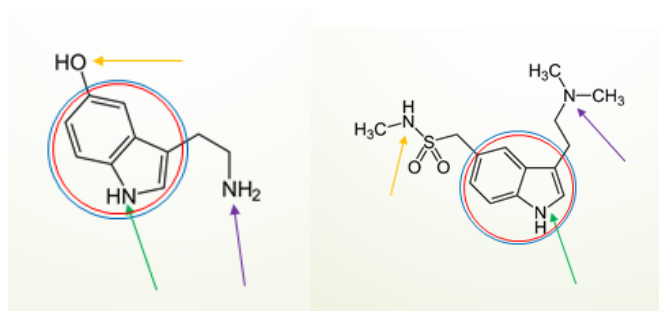


Figura 17 - Regioni farmacoforiche di serotonina e Sumatriptan

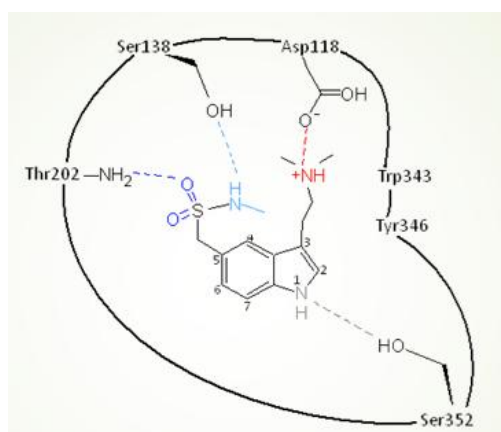


Figura 18 - Legame del Sumatriptan al recettore

La figura 19 evidenzia, invece, la selettività dei Triptani ai sottotipi recettoriali 5-HT_{1B} e 5-HT_{2B}.

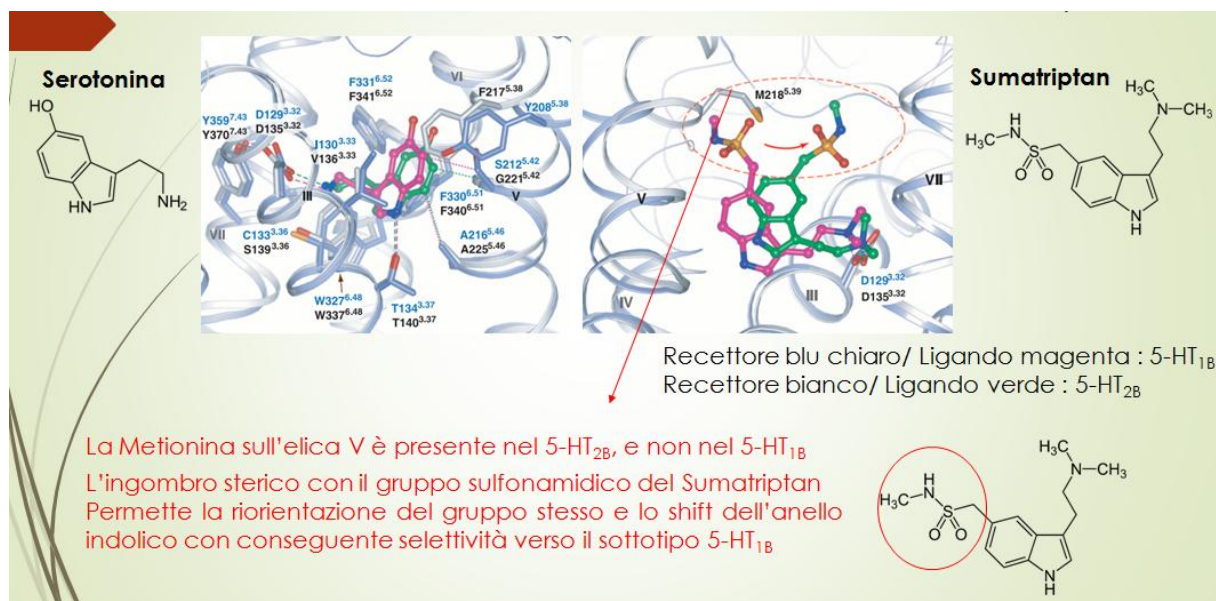


Figura 19 - Selettività recettoriale del Sumatriptan e della serotonina ai recettori

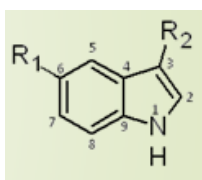


Figura 20 - Formula generale dei Triptani

Ne deriva che la SAR di queste molecole vede sostituenti ingombranti che aumentano l'affinità al recettore (cavità più larga nei recettori 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}).

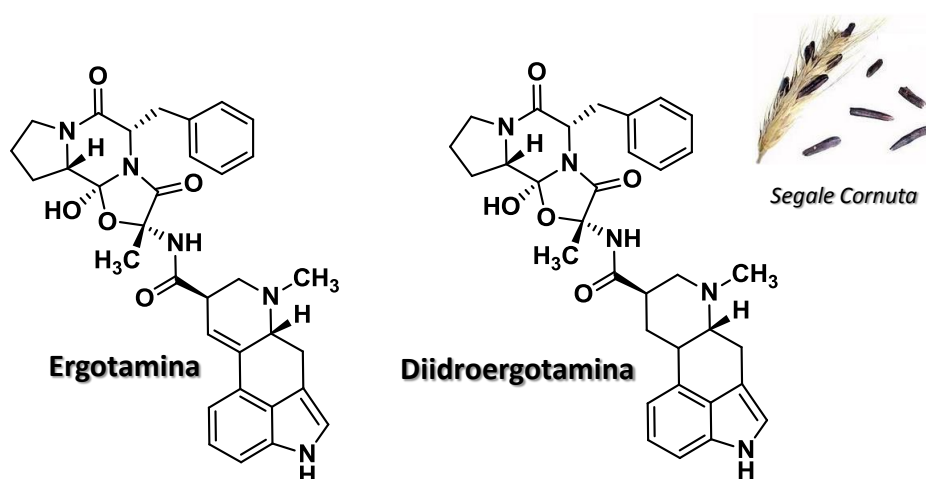
	Sumatriptan	Rizatriptan	Naratriptan	Eletriptan	Almotriptan	Frovatriptan	Zolmitriptan
R ₁							
R ₂							

Figura 21 - Sostituenti presenti in diversi Triptani

L'ammina terziaria in posizione R₂ a pH fisiologico è più protonabile e ciò aumenta l'interazione con l'Aspartato 118. Gruppi sulfamidici ed ammidici in posizione R₁, ricchi di elettroni, mostrano una migliore affinità al recettore, ma non devono essere molto voluminosi, tali da compromettere la biodisponibilità orale. La componente idrofobica dell'anello è necessaria per l'attraversamento della Barriera Ematoencefalica (BEE).

b) Derivati ergotaminici

I derivati ergotaminici sono farmaci di seconda scelta nel trattamento delle emicranie poiché la sovrapposizione del nucleo base con quello di diversi neurotrasmettitori del SNC determina una promiscuità d'azione che provoca sia effetti sul circuito della gratificazione (dopamina), sia effetti allucinogeni e antidepressivi sull'umore (serotonina) (figura 22).



Agonisti pre-sinaptici dei recettori **5-HT_{1B}** e **5-HT_{1D}** (autocettori)

→ **Riduzione della liberazione della serotonina** ←

Figura 22 - Agonisti 5-HT₁

Come si può osservare dalla figura 23, confrontando il nucleo della serotonina, si può osservare che l'Ergotamina esercita una azione agonista.

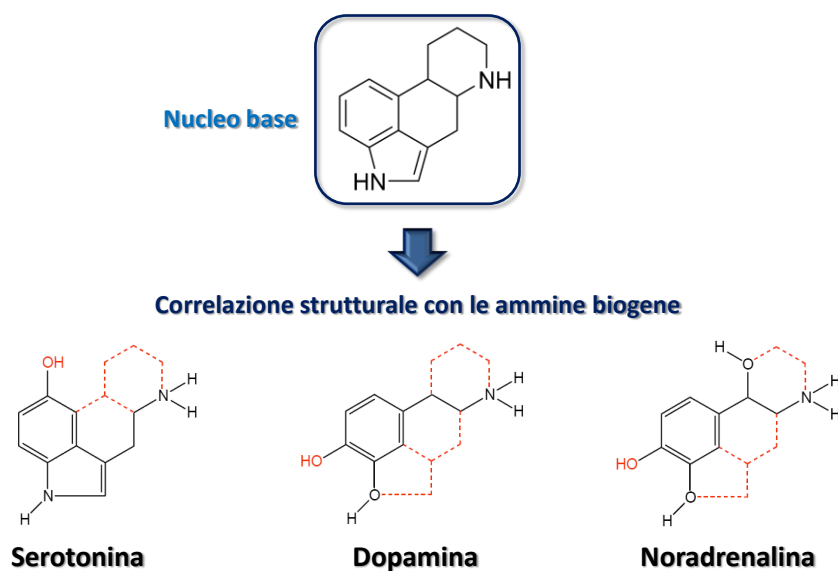
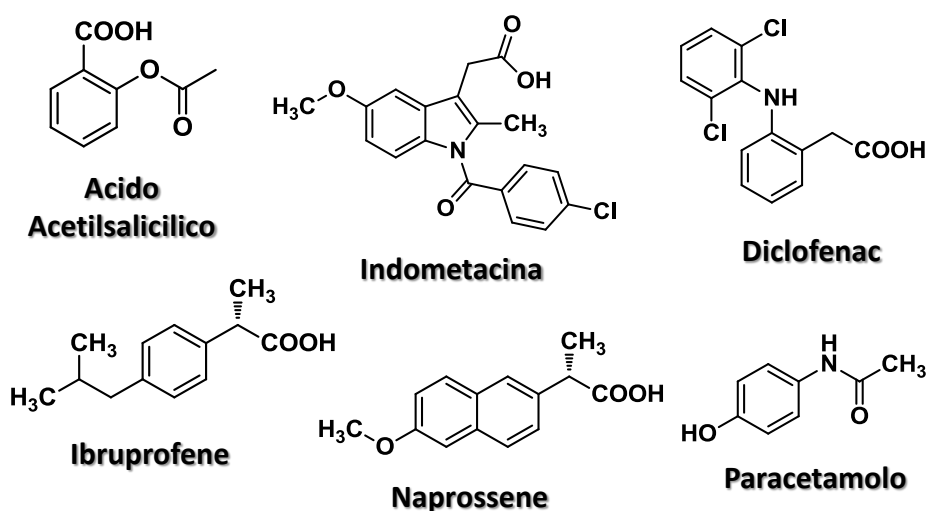


Figura 23 - Nucleo base dei derivati ergotaminici

c) Antidolorifici

Per quanto riguarda gli antidolorifici, si rinvia ai capitoli in cui questi tipi di farmaci sono trattati. Nella figura 24 sono, comunque, presenti le strutture di alcuni FANS consigliati nel trattamento di cefalee lievi o moderate.

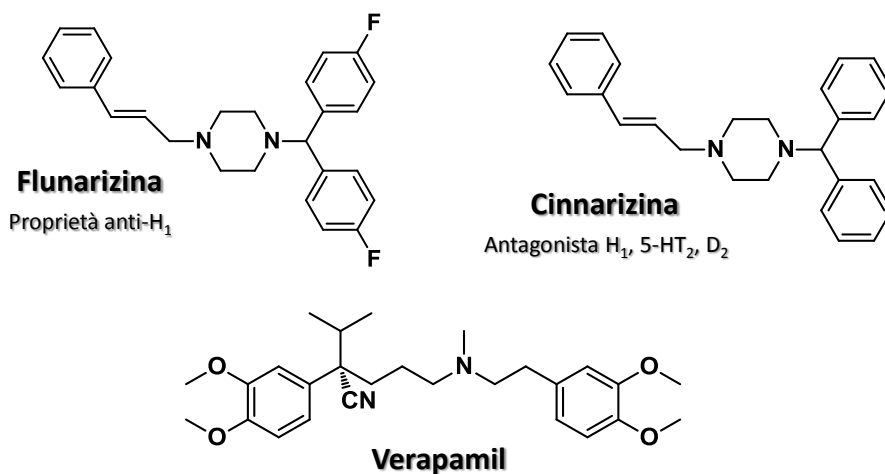


Semplici analgesici come i FANS sono consigliati nel trattamento iniziale per coloro che soffrono di sintomi lievi/moderati

Figura 24 - FANS consigliati nel trattamento di sintomi lievi o moderati dell'emicrania

d) Calcio antagonisti

Nella profilassi delle emicranie lievi o moderate è possibile utilizzare quali off label (ossia farmaci utilizzati con un uso terapeutico diverso rispetto a quello per i quali sono stati messi in commercio) alcuni farmaci calcio antagonisti. In particolare, nelle terapie preventive (profilassi) possono essere utilizzati farmaci che impediscono la fase vasocostrittiva come la **Cinnarizina** e la **Flunarizina** (figura 25), le quali, oltre ad avere proprietà anti- H_1 , agiscono sui canali L del calcio a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC).



- Agiscono modulando la neurotrasmissione ed influenzando il tono vascolare
- Inducono vasodilatazione ed esercitano una azione citoprotettiva, riducendo il danno da ipossia

Figura 25 - Farmaci Calcio antagonisti utilizzati nella profilassi delle emicranie lievi o moderate

e) β -bloccanti

Nella profilassi delle emicranie lievi o moderate è possibile ricorrere anche ad alcuni farmaci β -bloccanti (figura 26).

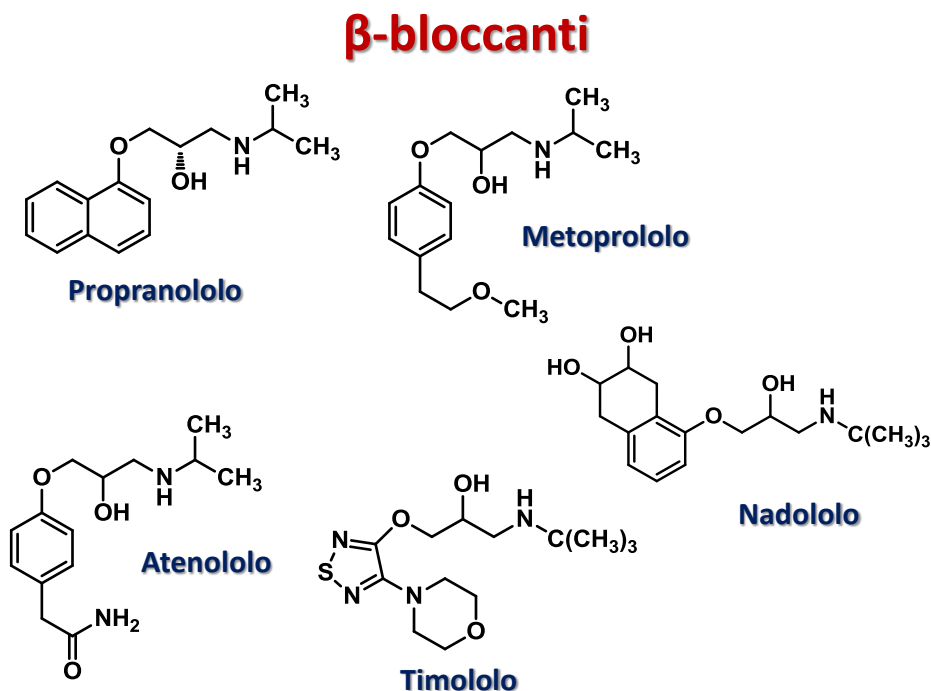
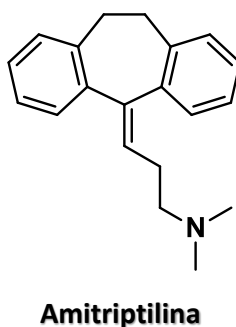


Figura 26 - Farmaci β -bloccanti utilizzati nella profilassi delle emicranie lievi o moderate

f) Antidepressivi triciclici e antagonisti serotoninergici

Nella profilassi delle emicranie lievi o moderate può essere utilizzata off label l'**Amitriptilina**, un antidepressivo triciclico (inibitore del reuptake), capace di indurre la down-regulation dei recettori β -adrenergici e serotoninergici al SNC (figura 27).

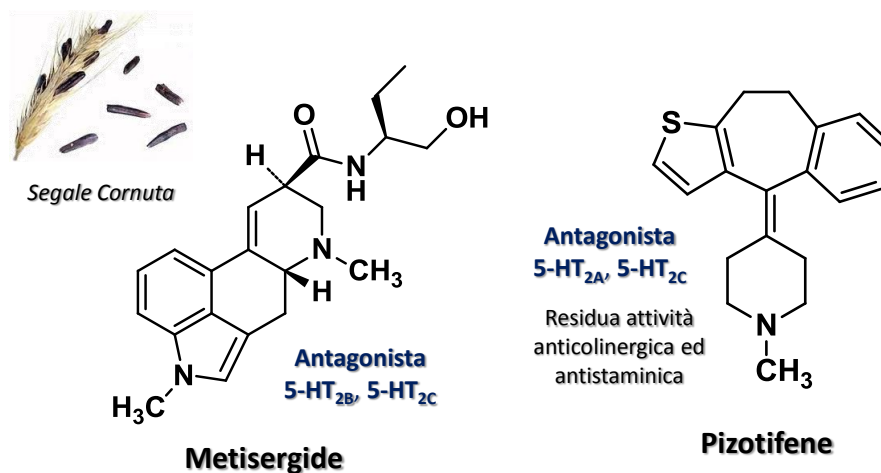
Antidepressivi Triciclici

- Il meccanismo d'azione non è correlato alla sua attività antidepressiva
- Inibisce il *reuptake* di noradrenalina e serotonina, inducendo una "down regulation" dei recettori β -adrenergici e serotoninergici a livello centrale

Figura 27 - Antidepressivi triciclici utilizzati nella profilassi delle emicranie lievi o moderate

Tra gli antagonisti serotoninergici si segnalano il **Pizotifene**, un antagonista della serotonina che agisce principalmente sui post-recettori 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} , la **Metisergide**, una molecola che inibisce la contrazione della muscolatura liscia vasale a livello cranico (figura 28).

Antagonisti dei Recettori 5-HT_2



Agiscono nel SNC, inibendo la contrazione della muscolatura liscia vasale

Figura 28 - Antagonisti serotoninergici

g) Lisuride e Acido valproico

Per gli effetti ipotensivi, alcune linee guide statunitensi prevedono l'utilizzo della **Lisuride** (antiparkinsoniano) e l'**Acido Valproico** (valproato sodico) per la profilassi delle emicranie lievi o moderate (figura 29). L'efficacia dell'Acido Valproico sulle emicranie si spiega per la sua capacità di aumentare l'attività GABA-ergica che controlla, a sua volta, quella serotoninergica.

Altri Farmaci

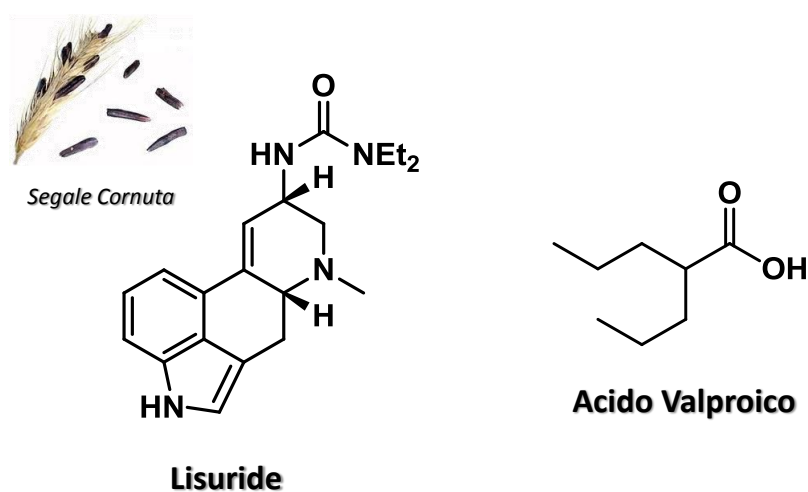


Figura 29 - Lisuride e Acido Valproico

24.4 NUOVI TERAPIE ANTIEMICRANICHE

Negli ultimi anni, la ricerca si è concentrata su nuove strategie per curare le emicranie croniche, soprattutto in quei pazienti che non rispondono alle tradizionali terapie antiemicraniche. In particolare, ha dato discreti risultati la terapia botulinica (figure 30 e 31).

Terapia botulinica: nuova arma contro l'emicrania cronica

Botox®



tossina botulinica purificata di tipo A, **BoNT-A**, riceve l'autorizzazione dall'AIFA per il trattamento profilattico dell'emicrania cronica

BoNT-A

- Blocca la giunzione neuromuscolare e quindi previene la contrattura muscolare, fattore scatenante dell'attacco
- Inibisce il rilascio di **peptide CGRP**, un vasodilatatore fondamentale nei meccanismi dell'emicrania
- Inibisce la sensibilizzazione periferica delle fibre trigeminali, che a loro volta potrebbero ridurre la sensibilizzazione centrale a livello del nucleo trigeminale caudale

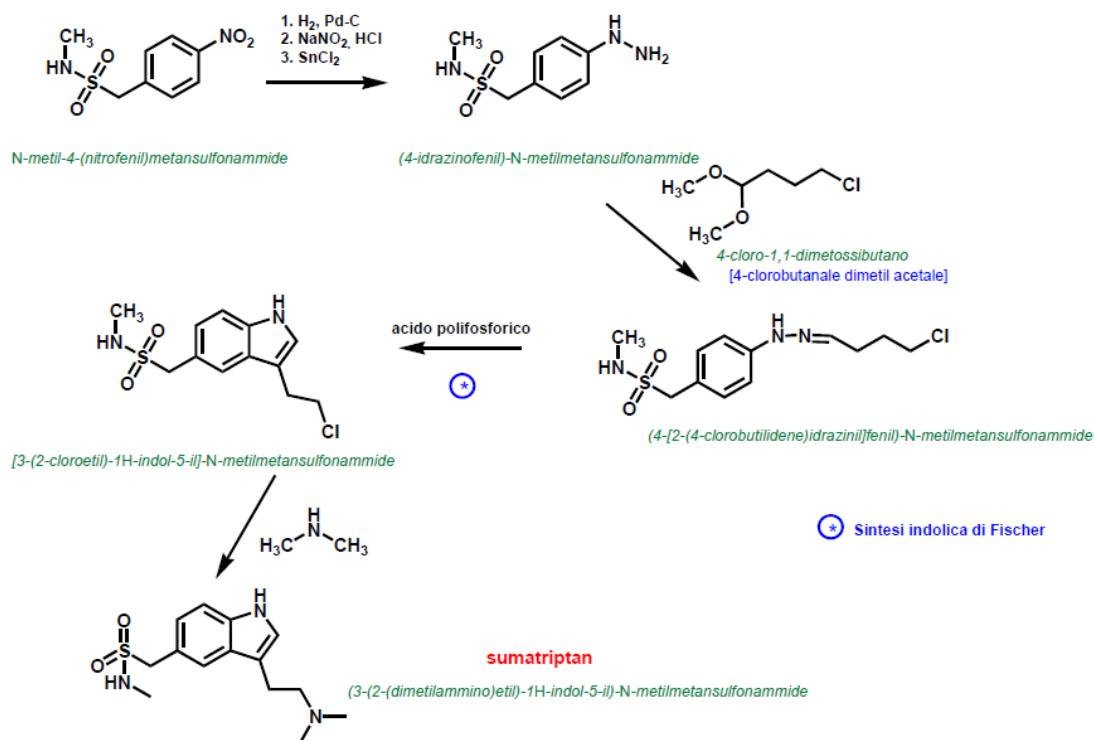
Figura 30 - Terapia botulinica



Una volta iniettato nella sede prescritta (testa o collo), il farmaco produce un effetto farmacologico che dura fino a 3 mesi

Figura 31 - Terapia botulinica

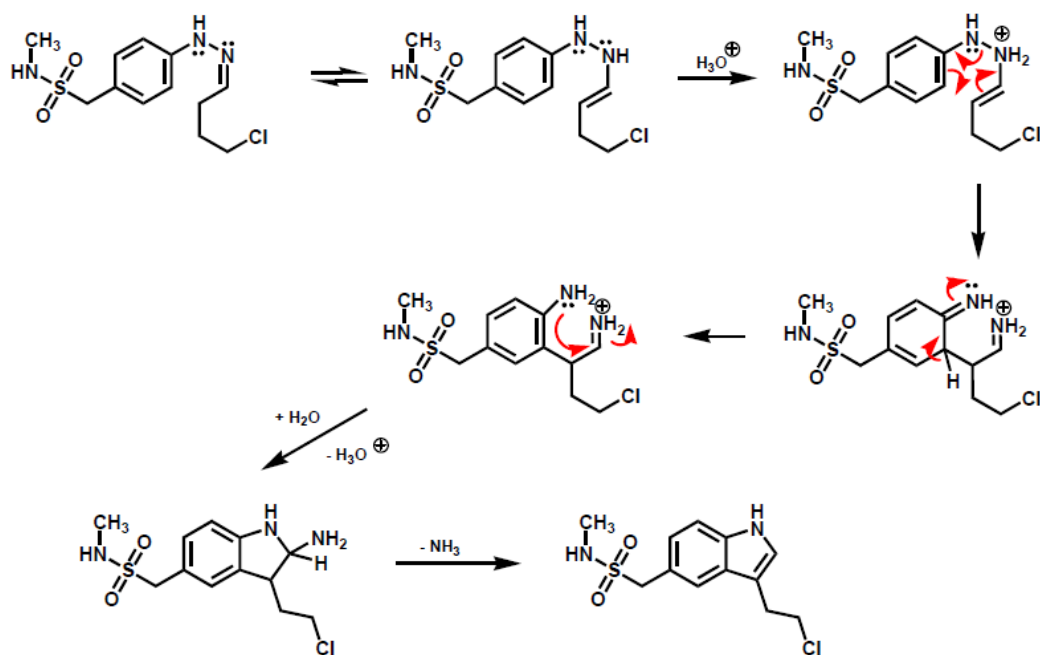
SUMATRIPTAN



ANNOTAZIONI

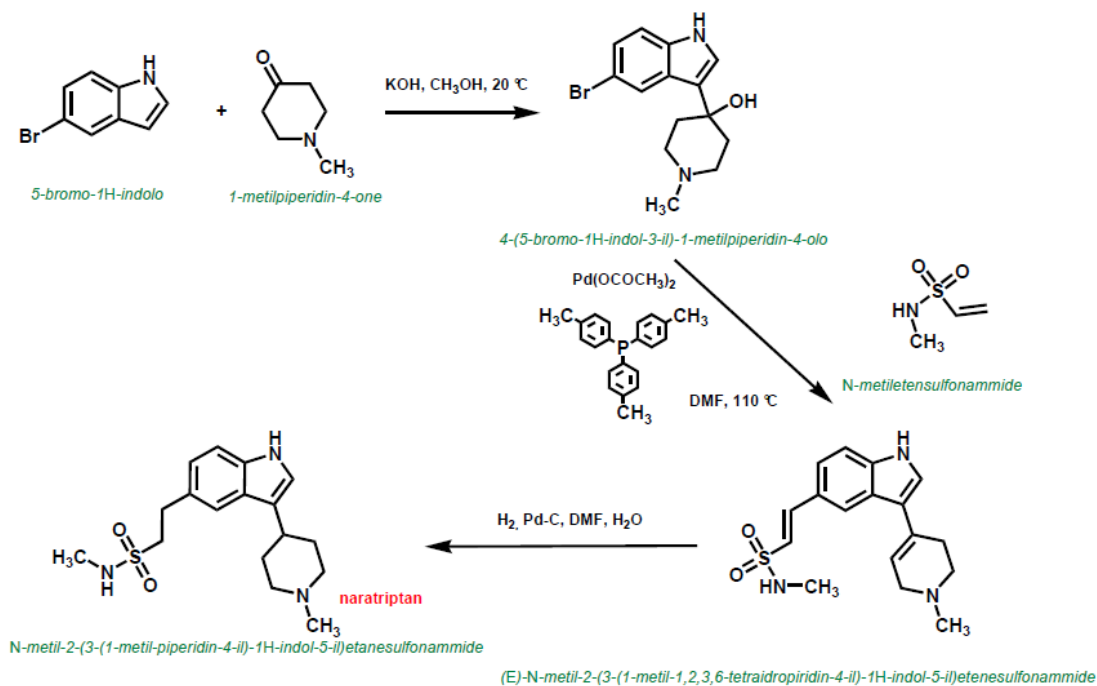
SUMATRIPTAN

Meccanismo della sintesi indolica di Fischer per il sumatriptan:



ANNOTAZIONI

NARATRIPTAN



ANNOTAZIONI

Capitolo Venticinquesimo

Antiemetici

PUNTI CHIAVE

- ✓ Il vomito o emesi è l'espulsione involontaria del contenuto gastrico attraverso la bocca, che si manifesta con violente contrazioni dello stomaco.
- ✓ La capacità dell'organismo di vomitare rappresenta uno strumento di difesa che permette di eliminare in tempi brevi tossine e altro materiale dallo stomaco
- ✓ Gli antiemetici si suddividono nelle seguenti classi di farmaci: antagonisti dei recettori 5HT₃; antagonisti dei recettori D₂ della dopamina; antagonisti dei recettori muscarinici; antagonisti dei recettori H₁ dell'istamina; altre sostanze come glucocorticoidi, benzodiazepine, cannabinoidi, piridossina.

25.1 INTRODUZIONE

Il vomito o emesi è l'espulsione involontaria del contenuto gastrico attraverso la bocca, che si manifesta con violente contrazioni dello stomaco, dette “antiperistaltiche” poiché si sviluppano in direzione inversa a quella della normale peristalsi. Il vomito con la deglutizione e la tosse è uno dei cosiddetti “riflessi vitali”: in particolare, può definirsi un atto riflesso in quanto provocato da stimolazioni che possono interessare le zone grilletto, quali, per esempio, la faringe, l'intestino e lo stomaco.

Il meccanismo emetico o del vomito è coordinato da una zona cerebrale specifica, vale a dire un centro nervoso situato nel bulbo, detto appunto “Centro del Vomito”; in questa zona convergono, provenienti da varie parti dell'organismo, una serie di segnali, i quali stimolano il centro del vomito stesso, innescando, così, i meccanismi di espulsione violenta e forzata del contenuto gastrico (figure 1 e 2).

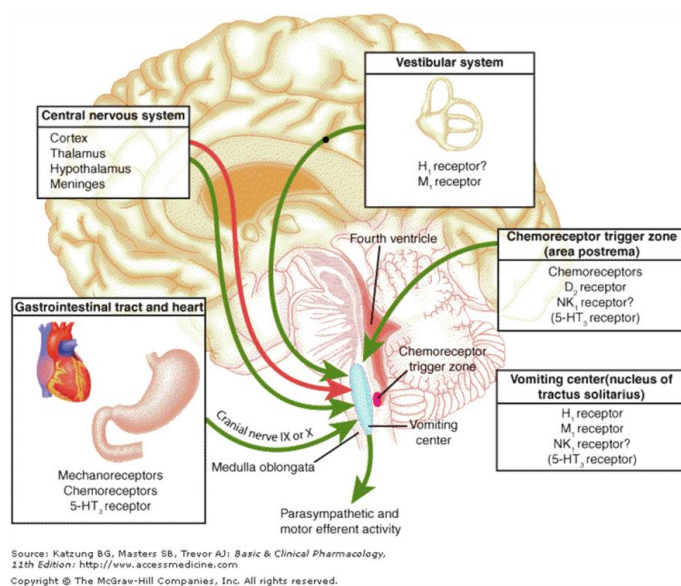


Figura 1- Porzioni anatomiche che concorrono al centro del vomito

Il CENTRO DEL VOMITO e la ZONA CHEMORECETTIVA possono essere stimolati attraverso varie vie:

- nel vomito che deriva da stress psicologico lo stimolo arriva dalla corteccia al sistema limbico fino al centro del vomito
- nel vomito che insorge dopo movimenti rotatori lo stimolo parte dai canali semicircolari dell'orecchio interno lungo il nervo vestibolare
- i recettori della zona chemocettrice dell'area postrema percepiscono gli stimoli chimici presenti nel torrente ematico (priva di barriera ematoencefalica); su questo meccanismo si basa l'attività di molti farmaci antiemetici
- le afferenze vagali dai visceri vanno direttamente al centro del vomito (irritazione gastro-intestinale) con distensione dei visceri o ritardato svuotamento gastrico

Figura 2 - Centro del vomito e zona chemorecettiva

La capacità dell'organismo di vomitare rappresenta, probabilmente, uno strumento di difesa che permette di eliminare in tempi brevi tossine e altro materiale dallo stomaco (vantaggio selettivo).

Il vomito è, di solito, preceduto da pallore, nausea, conati, sudori freddi e salivazione (fase prodromica o preiettiva). A questa fase, segue una contrazione del diaframma e dei muscoli addominali che provoca un aumento della pressione intragastrica, a cui segue una significativa onda di antiperistalsi, originatasi dal digiuno prossimale che, a differenza di quanto avviene nella peristalsi, spinge il contenuto dei visceri dal basso verso l'alto. Episodi di vomito ripetuto possono portare ad alcalosi metabolica (perché fortemente disidratanti), ipopotassemia e perdita di contenuti acidi dello stomaco.

La composizione del vomito può essere di varie tipologie, e ogni tipologia è connessa a una causa specifica (figura 3).

PER SAPERNE DI PIÙ
La nausea

La nausea, che solitamente precede gli episodi di vomito, è una manifestazione dell'organismo difficilmente descrivibile in quanto espressione di una sensazione soggettiva che differisce da individuo a individuo.

Il vomito può assumere altre aggettivazioni secondo varie caratteristiche:

VOMITO EMATICO (ematemesi), quando è ricco di sangue rosso vivo o nero come la pece

VOMITO RIPETUTO (si presenta giornalmente, anche se non a tutti i pasti, per 1 – 2 settimane)

VOMITO INCOERCIBILE: intenso, frequente e senza interruzioni

VOMITO FECALOIDE: vomito talmente profondo da contenere materiale simile a feci, di colore brunoastro e di odore putrefattivo **PERICOLO DI VITA!**

Figura 3 - Tipologie di vomito

Le cause possono essere infettive o infiammatorie, metaboliche o endocrinologiche, neurologiche (strutturali o infettive) o, addirittura, psicologiche (figura 4).

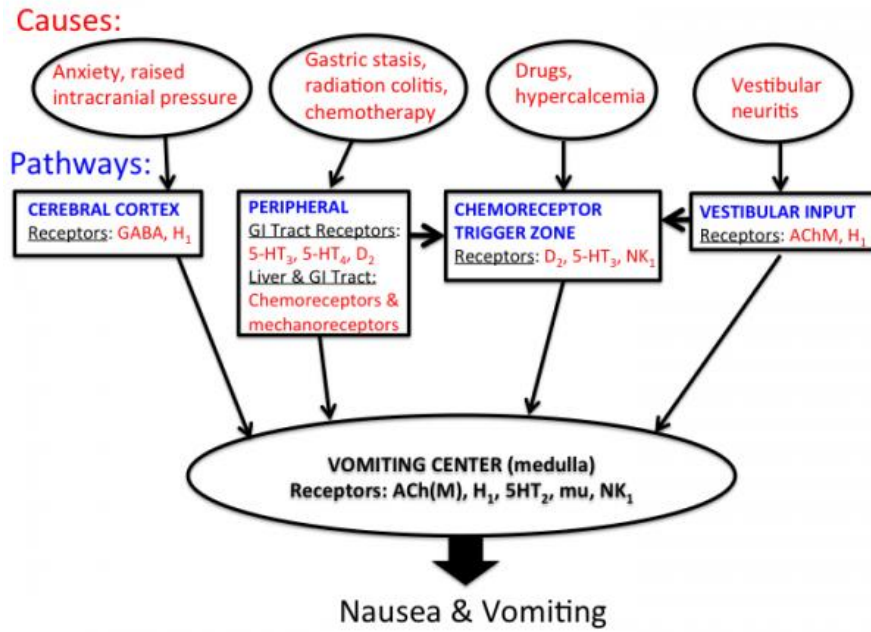


Figura 4 - Cause del vomito

Emesi: Fisiologia

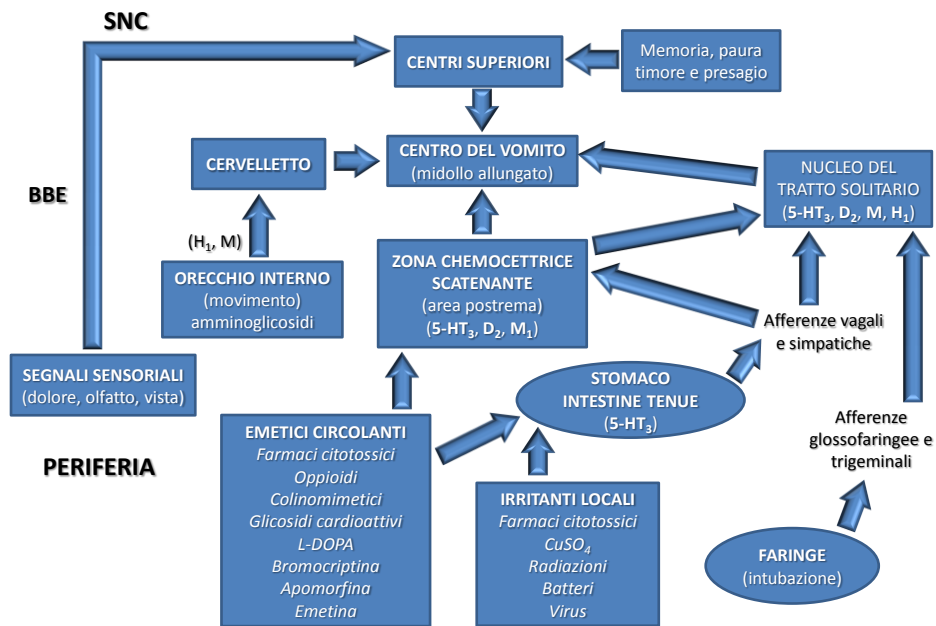


Figura 5 - Fisiologia dell'emesi

25.2 EMESI E NEUROTRASMETTITORI

I mediatori coinvolti nel controllo della nausea e del vomito sono l'**Acetilcolina**, la **Dopamina** (recettori D_2), l'**Istamina** (recettori di tipo H_1), la **Sostanza P** (recettore $NK-1$) e la **Serotonina** (recettori $5-HT_3$ e $5-HT_4$ enterici).

Si è inoltre scoperto che anche le sostanze oppiacee sono coinvolte nell'induzione della nausea e del vomito poiché interagiscono con i recettori oppioidi presenti nella **Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ)**. A questo proposito, è interessante sottolineare che la Levodopa, utilizzata nei pazienti affetti dal morbo di Parkinson, induce vomito e nausea in quanto agisce sui recettori dopaminergici D_2 molto presenti proprio nella CTZ (figura 6).

PER SAPERNE DI PIÙ Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ)

La Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ) è situata nell'area postrema (una zona scarsamente sviluppata della Barriera Emato Encefalica (BEE), nella quale sono percepiti gli stimoli chimici provenienti dal torrente ematico.

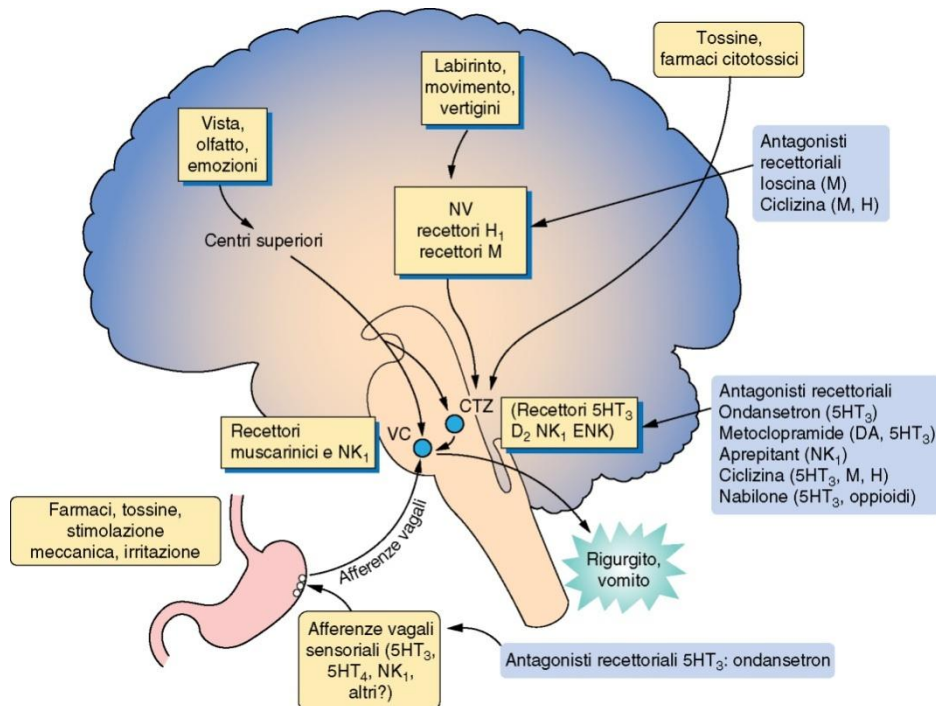


Figura 6 - Recettori e farmaci antiemetici

Il centro del vomito coordina gli impulsi afferenti con le risposte neurovegetative efferenti, connettendo funzionalmente gli stimoli emetogeni con la complessa sequenza di eventi somatici e viscerali che compongono il riflesso emetico.

Da un punto di vista fisiologico, è particolarmente importante la mediazione delle afferenze vagali tra il Sistema Nervoso Enterico (SNE), il centro del vomito e le fibre efferenti simpatiche e parasimpatiche. In questo processo, la serotonina ha un ruolo di rilievo in quanto è il principale mediatore degli impulsi che intercorrono tra SNE e Sistema Nervoso Centrale (SNC): i recettori $5-HT_3$, localizzati sulle terminazioni periferiche delle fibre afferenti vagali, e nell'area postrema, partecipano, infatti, alla regolazione del vomito (figura 7).

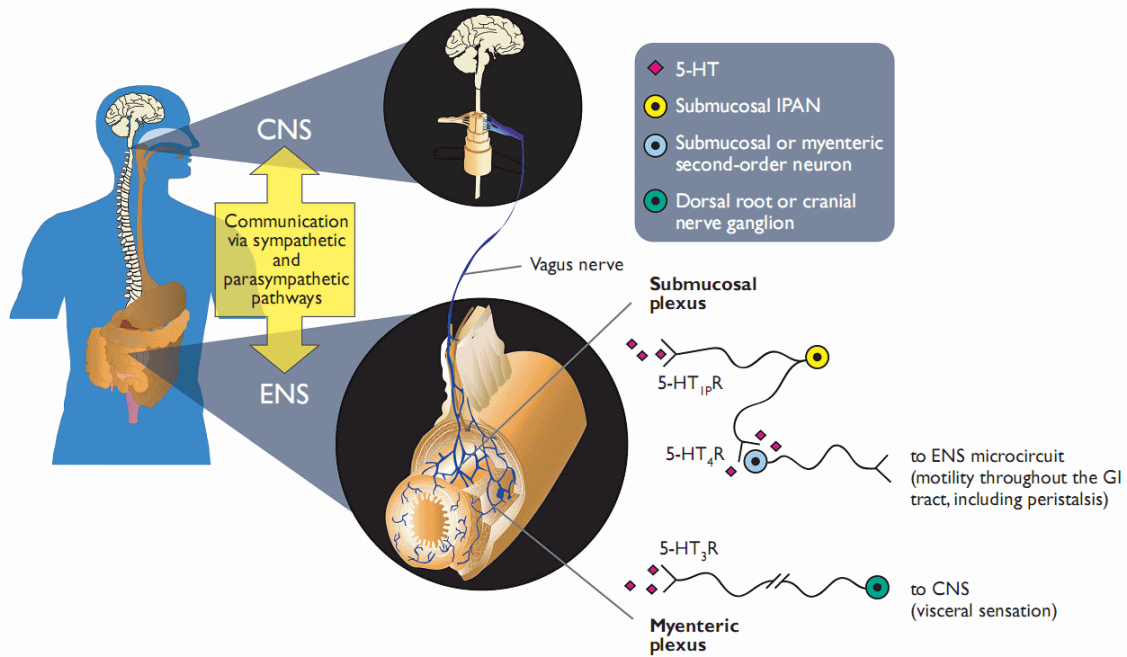


Figura 7 - Comunicazione tra il SNE e il SNC

Quando l'emesi non è una reazione organica a carattere chiaramente difensivo può causare, soprattutto se si manifesta in modo frequente e con una intensità marcata, gravi complicanze. I farmaci antiemetici hanno, dunque, il compito di limitare o annullare questa tipologia di vomito e nausea. I farmaci attualmente utilizzati nella terapia dell'emesi appartengono alle diverse classi che sono elencate nella figura 8.

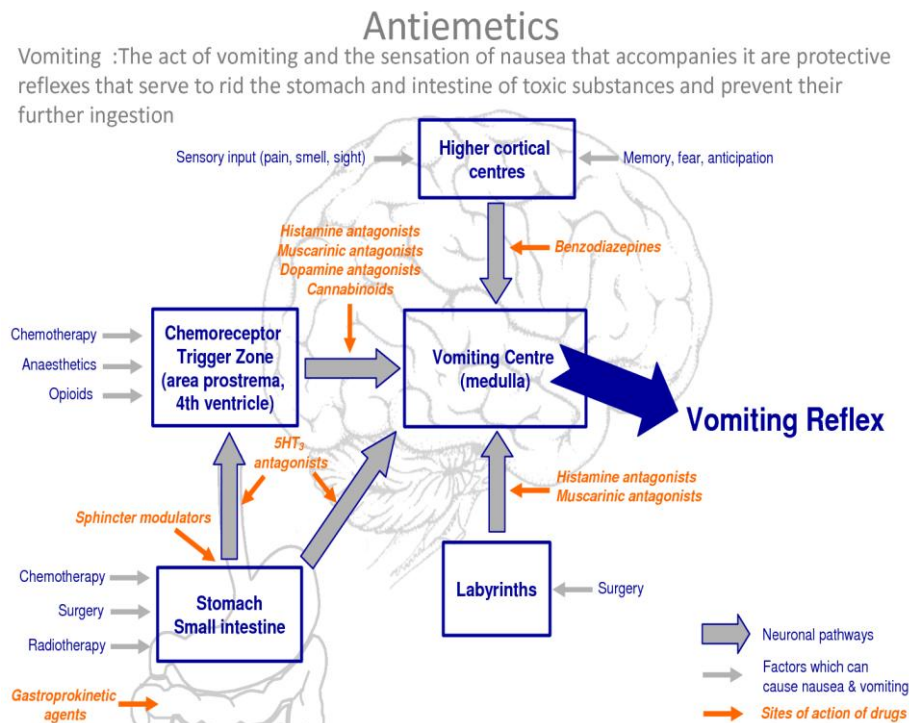


Figura 8 - Farmaci antiemetici

Una così ampia varietà di farmaci é giustificata dalla notevole complessità dei meccanismi di regolazione del vomito e dai diversi possibili siti d'azione in cui tali farmaci agiscono sia a livello centrale sia periferico. Attualmente, infatti, non é stato ancora sintetizzato un farmaco antiemetico capace di agire su qualsiasi tipo di vomito, per cui, ogni farmaco antiemetico risulta

efficace per una sola tipologia di vomito. Per lo stesso motivo, la terapia antiemetica può prevedere l'impiego di associazioni di due o più farmaci.

Gli antiemetici vengono, dunque, somministrati nei casi di vomito derivanti da decorso post-operatorio, da sindromi menieriformi, da cinetosi e da effetti collaterali di farmaci come oppiacei, radioterapici e chemioterapici.

25.3 CLASSI DI FARMACI ANTIEMETICI

Le classi di farmaci antiemetici sono le seguenti:

- Antagonisti dei recettori $5HT_3$**
- Antagonisti dei recettori D_2 della dopamina**
- Antagonisti dei recettori muscarinici**
- Antagonisti dei recettori H_1 dell'istamina**
- Altre sostanze come glucocorticoidi, benzodiazepine, cannabinoidi, piridossina**

a) Antagonisti dei recettori $5HT_3$

Gli antagonisti dei recettori $5HT_3$ sono antiemetici molto efficaci soprattutto perché presentano da un basso numero di effetti collaterali (cefalea e stipsi quelli più frequenti). Tra le molecole più importanti attualmente utilizzate nella pratica clinica possono essere ricordate l'**Ondansetron**, il **Granisetron** e il **Tropisetron** (figura 9).

Antiemetici Serotoninergici

Potenti antagonisti del recettore $5-HT_3$

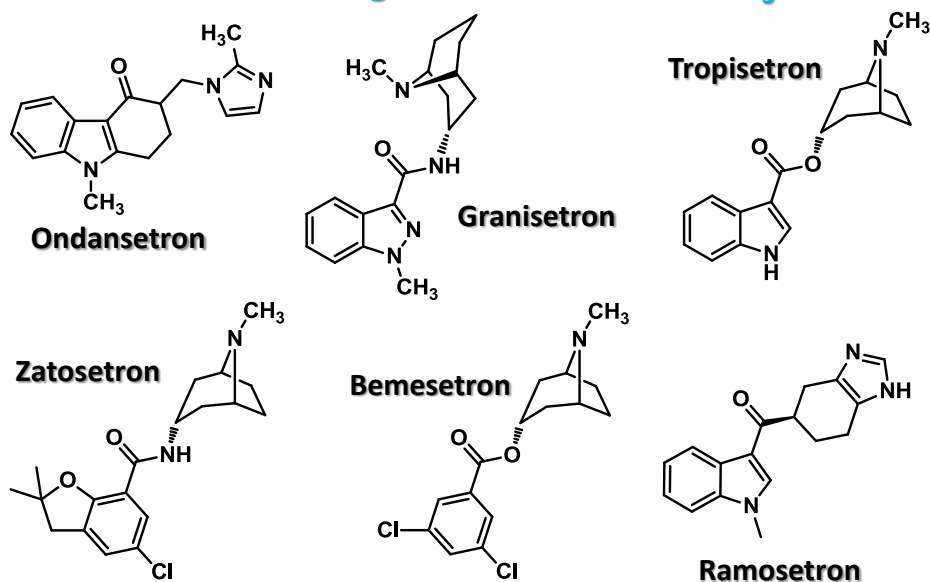


Figura 9 - Antagonisti dei recettori $5HT_3$

Antiemetici Serotoninergici

Potenti antagonisti del recettore 5-HT₃

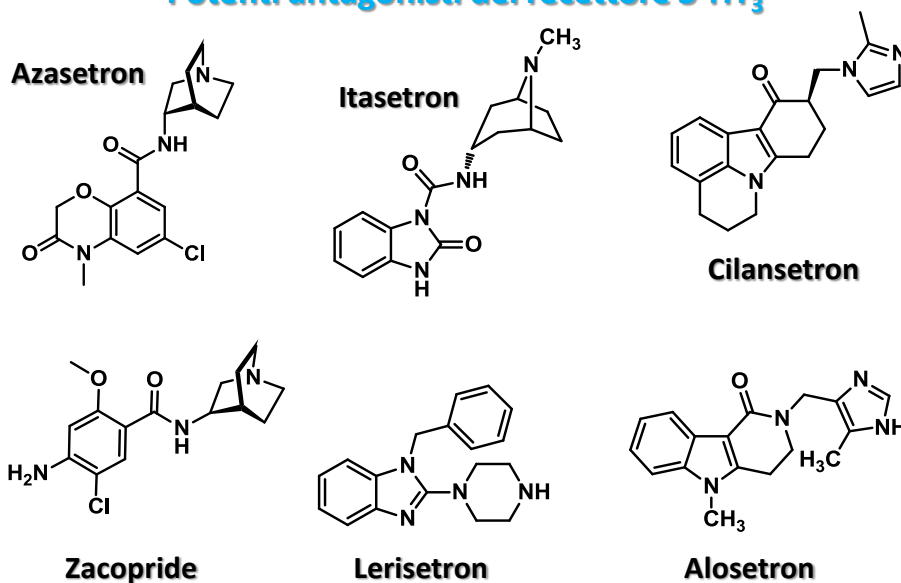


Figura 10 - Antagonisti dei recettori 5HT₃

Gli studi clinici hanno evidenziato che i farmaci appartenenti a questa classe mostrano efficacia nel trattamento del vomito indotto da chemioterapia o da radioterapia (in tal caso sono somministrati per via endovenosa circa trenta minuti prima della chemio) e in terapie croniche o nelle gastroenteriti acute. Tali farmaci antagonizzano il recettore 5-HT₃ che, a livello enterico, è responsabile della comunicazione alle vie afferenti vagali che vanno al SNC, mediando il segnale al centro del vomito (figura 11).

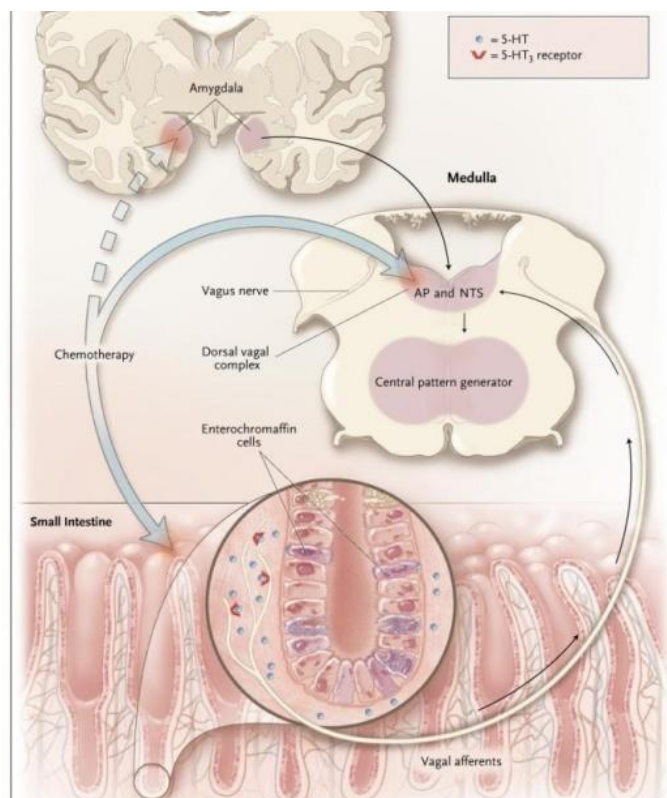
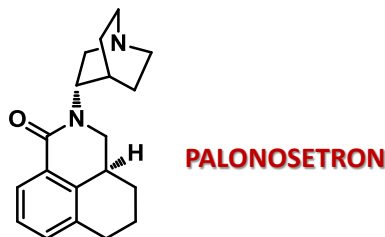


Figura 11 - Vomito indotto da chemioterapia

Palonosetron: antiemetico a lunga durata



- Antagonista Allosterico Potente e Selettivo del recettore 5-HT₃
- La lunghissima durata d'azione **non** può essere solo spiegata con una maggiore affinità per il sito di legame
- È stato dimostrato che Palonosetron induce una transizione conformazionale del recettore
- In seguito a tale transizione il recettore è internalizzato all'interno della membrana cellulare
- Utilizzato come **antiemetico in chemioterapia**

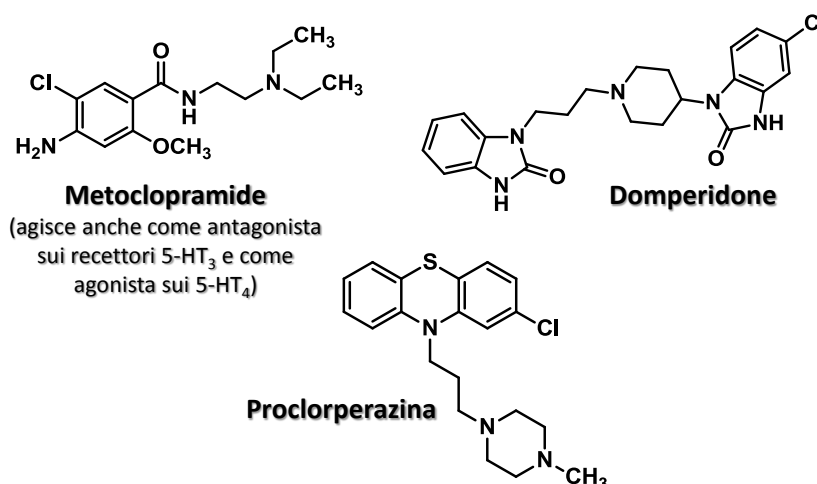
Figura 12 - Palonosetron: antiemetico a lunga durata

b) Antagonisti dei recettori D₂

Un mediatore significativo coinvolto nella regolazione della risposta emetica è la dopamina. L'agonista dopaminergico Apomorfina (si rinvia a questo proposito al capitolo dei farmaci Antiparkinson) rappresenta l'agente emetogeno più potente ad azione centrale. L'azione emetogena della dopamina è mediata da recettori D₂.

Gli antagonisti dei recettori della dopamina impiegati come antiemetici appartengono a tre gruppi differenti, le fenotiazine, i butirrofenoni e le benzamidi. Questi farmaci sono utilizzati nel trattamento del vomito post-operatorio (Proclorperazina, Perfenazina, Aloperidolo, Droperidolo, Levosulpiride), e, in associazioni, nella profilassi del vomito indotto da chemioterapia o radioterapia (figure 13 e 14). Inoltre, alcuni antidopaminergici sono impiegati nel trattamento delle sindromi menieriformi. I principali effetti indesiderati sono rappresentati da disturbi motori di tipo extrapiramidale, alterazioni delle funzioni neurovegetative, disfunzioni endocrine e reazioni allergiche.

Antiemetici Dopaminergici



Antagonisti del recettore D₂, sia a livello della parete gastrica, sia nella zona chemiocettrice di innesco del vomito (CTZ)

Figura 13 - Antiemetici dopaminergici

Proclorperazina vs. Dopamina

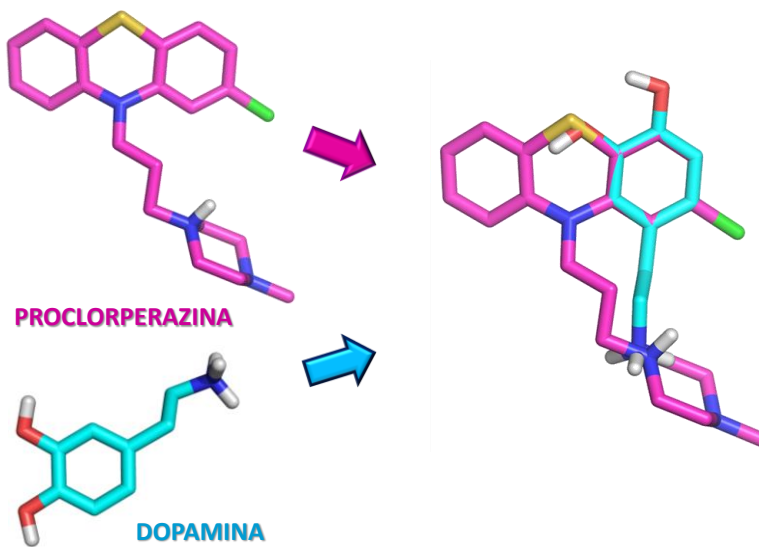


Figura 14 - Sovrapposizione tra la Proclorperaziona e la dopamina

Il **Domperidone** e la **Metoclopramide** possiedono profili farmacologici complessi. Il Domperidone, pur essendo un potente farmaco antidopaminergico, attraversa con difficoltà la Barriera Emato-Encefalica (BEE) ed agisce, quindi, soprattutto sui recettori periferici della dopamina. Il Domperidone è usato nel trattamento del vomito acuto in età pediatrica e del vomito associato a stasi digestiva o a reflusso gastroesofageo. Questo farmaco è anche somministrato per attenuare nausea e vomito causati dalla somministrazione di L-DOPA nei pazienti con morbo di Parkinson. Inoltre, il Domperidone, siccome provoca un aumento del lume dello sfintere esofageo inferiore e dell'attività peristaltica nel tratto digerente superiore, è scelto quale farmaco procinetico, vale a dire capace di favorire lo svuotamento dello stomaco verso l'intestino e la diminuzione del reflusso dal duodeno nello stomaco e nell'esofago (procinetico sull'esofago e al tenue prossimale). La stimolazione dei recettori colinergici regola del resto in maniera coordinata la motilità dall'esofago al colon, e l'utilizzo di un antagonista dopaminergico di questo tipo, interviene a livello presinaptico, inibendo fisiologicamente il rilascio di acetilcolina (figura 15).

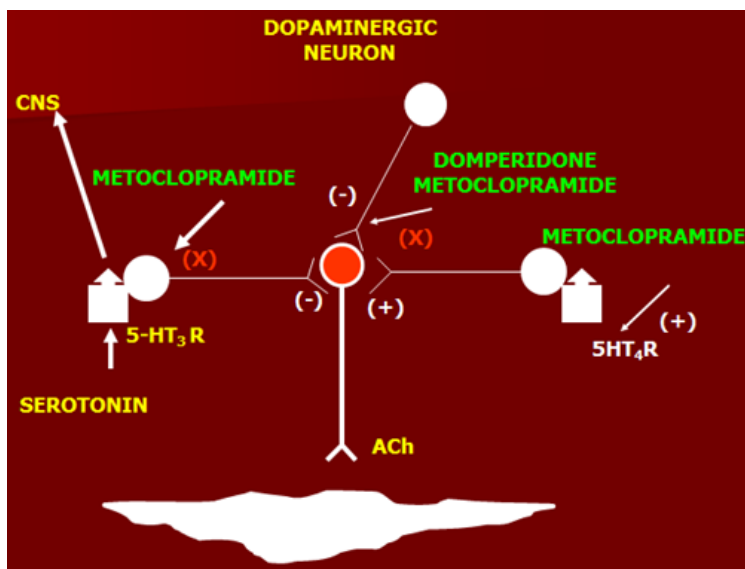


Figura 15 - Profili farmacologici di Domperidone e Metoclopramide

La Metoclopramide (Plasil) é caratterizzata da un profilo farmacodinamico misto: a basse dosi é in grado di bloccare i recettori D_2 della dopamina nella zona chemorecettoriale trigger (CTZ), mentre ad alte dosi causa un debole blocco dei recettori $5-HT_3$ della serotonina, a cui si associa un agonismo $5-HT_4$ che di contro attiva il rilascio di Ach sui recettori M_2 (figura 16).

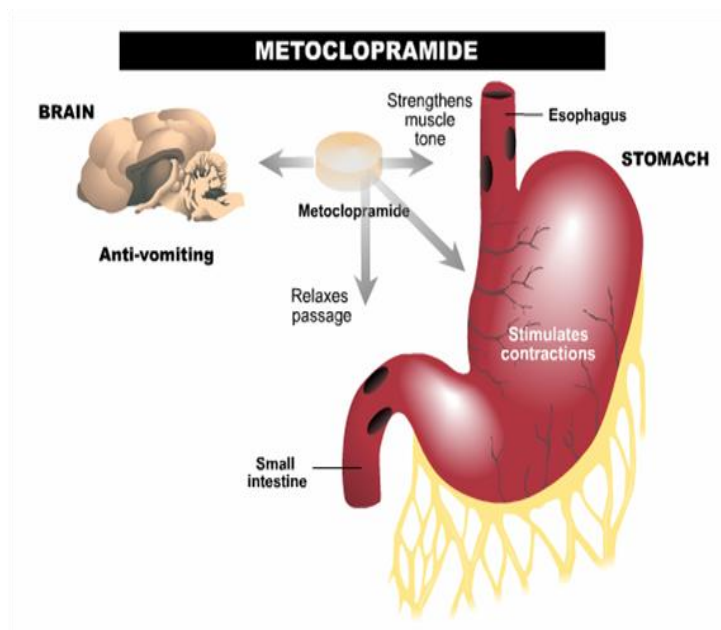


Figura 16 - Attività della Metoclopramide

Pertanto, a livello periferico, la Metoclopramide riduce la sensibilità delle afferenze emetogene viscerali attraverso il blocco dei recettori $5-HT_3$ e, contemporaneamente, sviluppa attività procinetica che contribuisce all'effetto antiemetico. In tal modo questo farmaco stimola la muscolatura gastrointestinale e previene il reflusso gastroesofageo (aumento del tono dello sfintere esofageo inferiore), intervenendo nei casi di atonia intestinale e di ridotto svuotamento gastrico. L'efficacia antiemetica della Metoclopramide é stata dimostrata nei confronti di diversi tipi di vomito, fatta eccezione per la cinetosi e per le sindromi menieriformi. Nei pazienti sottoposti a trattamento cronico con Metoclopramide possono insorgere sedazione o agitazione, diarrea o costipazione e sintomi correlati alla presenza di iperprolattinemia. Agonisti muscarinici M_2 come Neostigmina e Betanecolo non sono più usati come procinetici dato i loro effetti collaterali sui recettori colinergici e si usano piuttosto agonisti indiretti che influenzano il tratto enterico.

c) Antagonisti dei recettori muscarinici

Gli antagonisti istaminergici e muscarinici sono utilizzati per ridurre la nausea e il vomito nelle cinetosi, per le quali, invece gli antagonisti della dopamina e dei recettori $5-HT_3$ sono inefficaci. Tale azione é attribuita al blocco dei recettori presenti nei nuclei vestibolari. I farmaci antimuscarinici che svolgono attività antiemetica, come per esempio la Scopolamina e l'Atropina, hanno una struttura non quaternaria in grado di attraversare facilmente la BEE. La somministrazione per via transdermica della Scopolamina, sotto forma di cerotti applicati sulla cute della regione retroauricolare, si é rivelata molto utile nella prevenzione delle cinetosi. Tale modalità di somministrazione permette infatti un rilascio costante del farmaco e un'azione antiemetica prolungata, fino a 72 ore. Gli effetti indesiderati più frequenti dei farmaci antimuscarinici sono xerostomia e sonnolenza. Talvolta si manifestano anche disturbi visivi, ritenzione urinaria e stipsi.

La **Ioscina** é, attualmente, la molecola più efficace nel ridurre l'incidenza delle cinetosi, sebbene abbia diversi effetti collaterali, come sonnolenza, secchezza delle fauci e visione obnubilata.

d) Antagonisti dei recettori H₁ dell'istamina

I recettori H₁ dell'istamina sono presenti nei nuclei vestibolari, nel nucleo del tratto solitario e nel nucleo motore dorsale del vago. I farmaci maggiormente utilizzati per tale scopo sono il Dimenidrinato, la Difenidramina e la Ciclizina. Rispetto alla Scopolamina, i farmaci di suddetta classe hanno una maggiore latenza d'effetto, ma la durata dell'azione è più protratta.

I farmaci anti-istaminici, soprattutto la Meclozina e la Prometazina, sono efficaci nel trattamento del vomito gravidico, sebbene debbano essere utilizzati con cautela a causa dei loro potenziali effetti teratogeni.

Nella terapia farmacologica delle sindromi menieriformi trovano impiego soprattutto la Cinnarizina, il Dimenidrinato e la Prometazina.

L'effetto collaterale più comunemente associato all'uso degli anti-istaminici è la sedazione. Alcuni di questi farmaci possiedono anche attività antimuscarinica e possono quindi causare la comparsa di xerostomia, ritenzione urinaria e stipsi.

25.4 ALTRE SOSTANZE ANTIEMETICHE

Numerose altre sostanze possono intervenire nel trattamento dell'emesi. A questo proposito sarà proposto un sintetico elenco:

- I farmaci glucocorticoidi, comunemente impiegati come anti-infiammatori, sono in grado di ridurre il vomito indotto da chemioterapia, se somministrati per via endovenosa ad alte dosi, con efficacia simile a quella dei farmaci antidopaminergici. I glucocorticoidi sono spesso utilizzati in associazione con altri farmaci antiemetici, quali antidopaminergici o antiserotoninici. Il meccanismo dell'azione antiemetica dei glucocorticoidi non è chiaro. L'ipotesi maggiore prevede che l'effetto antiemetico di questi farmaci dipenda dal blocco delle vie metaboliche della ciclo-ossigenasi e della lipo-ossigenasi. L'uso dei glucocorticoidi ad alte dosi si associa purtroppo a vari effetti indesiderati, tra i quali irritazione perineale.
- Alcune benzodiazepine, come il Diazepam e il Lorazepam, riducono l'incidenza di nausea e vomito in corso di chemioterapia. Il meccanismo dell'azione antiemetica delle benzodiazepine non è noto, ma potrebbe essere collegato agli effetti ansiolitici e sedativi tipici di questa classe di farmaci. In particolare, la capacità delle benzodiazepine di causare amnesia spiegherebbe la loro efficacia nel ridurre l'incidenza del vomito anticipato, indotto dalla vista e dagli odori tipici degli ambienti nei quali il paziente è stato precedentemente sottoposto a chemioterapia e dove egli ha già sperimentato nausea e vomito.
- Cannabinoidi: Il principale costituente psicoattivo della marijuana, dotato di attività antiemetica, è il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC). Sono stati ottenuti anche cannabinoidi di sintesi, come il Nabilone e Levonantridolo, nel tentativo di dissociare le proprietà terapeutiche dalle azioni psicotrope e neurovegetative indesiderate. Il meccanismo alla base dell'attività antiemetica dei cannabinoidi non è noto. Studi sperimentali hanno tuttavia suggerito che il THC inibisca l'attività del centro del vomito a livello del midollo allungato, probabilmente attraverso un meccanismo dipendente dalla liberazione di endorfine. L'uso clinico dei cannabinoidi è reso difficile dall'elevata incidenza di numerosi effetti indesiderati di natura psicogena, neurologica e neurovegetativa.
- La piridossina o vitamina B6 può essere impiegata con successo nel trattamento del vomito associato a gravidanza, radioterapia o sindrome di Meniere. Il meccanismo dell'azione antiemetica di questa vitamina sembra simile a quello delle benzodiazepine, in quanto la piridossina è il cofattore dell'enzima acido glutammico-decarbossilasi, responsabile della sintesi di GABA. La piridossina potrebbe quindi potenziare la sintesi di

GABA e di conseguenza causare una riduzione dell'eccitabilità del sistema nervoso centrale.

Come precedentemente accennato, la terapia antiemetica si basa spesso sull'uso di associazioni di due o più farmaci a causa della notevole complessità dei meccanismi di regolazione del vomito e dell'esistenza di diversi possibili siti d'azione, centrali e periferici, dei farmaci.

Capitolo Ventiseiesimo

Anestetici generali

PUNTI CHIAVE

- ✓ Il dolore è un meccanismo di difesa che sfrutta le vie del sistema limbico che conferiscono al dolore una forte componente emozionale.
- ✓ Con il termine anestesia generale si indica una depressione reversibile, irregolarmente discendente, del Sistema Nervoso Centrale (SNC) che comporta l'abolizione della sensibilità, della coscienza e del dolore, associata a rilassamento muscolare.
- ✓ Gli anestetici generali sono somministrati per via inalatoria e via endovenosa e comprendono le seguenti categorie di farmaci: ipnoinduttori; miorilassanti; oppioidi; anestetici inalatori.

26.1 INTRODUZIONE

Il dolore è una sensazione complessa che riflette un danno tissutale a cui corrisponde una risposta affettiva prodotta dal danno stesso. Si tratta di un meccanismo di difesa che sfrutta le vie del sistema limbico che conferiscono al dolore una forte componente emozionale. Per questa ragione, la percezione del dolore risulta molto soggettiva. La proiezione dei segnali algogeni rispetto al sistema limbico è, infatti, alla base degli effetti che il dolore induce sullo stato d'animo degli esseri umani (la sensazione di dolore può rendere, per esempio, irrequieti e tristi). Il sistema limbico influenza anche la percezione cosciente del dolore (soggetti in uno stato euforico o sotto choc possono non sentire dolore) e viceversa (soggetti ipocondriaci o ansiosi avvertono in modo accentuato anche forme minime di dolore).

Le vie nervose e biochimiche attivate dalla sensazione dolorifica creano una serie di risposte molto articolate che coinvolgono il sistema endocrino e il sistema immunitario. L'informazione della percezione dolorifica attraverso il neurone afferente giunge al midollo spinale e da qui al cervello dove viene integrato, controllato ed elaborato (vie ascendenti). La risposta torna lungo una serie di stazioni anatomiche attraverso neuroni efferenti e relativi interneuroni che ne amplificano o smorzano l'informazione precedentemente elaborata (sistema discendente). Il primo riflesso è, dunque, una risposta pronta e incondizionata. Poi la risposta viene corretta dal cervello che può amplificarla fino al panico o smorzarla fino alla letargia (figura 1).

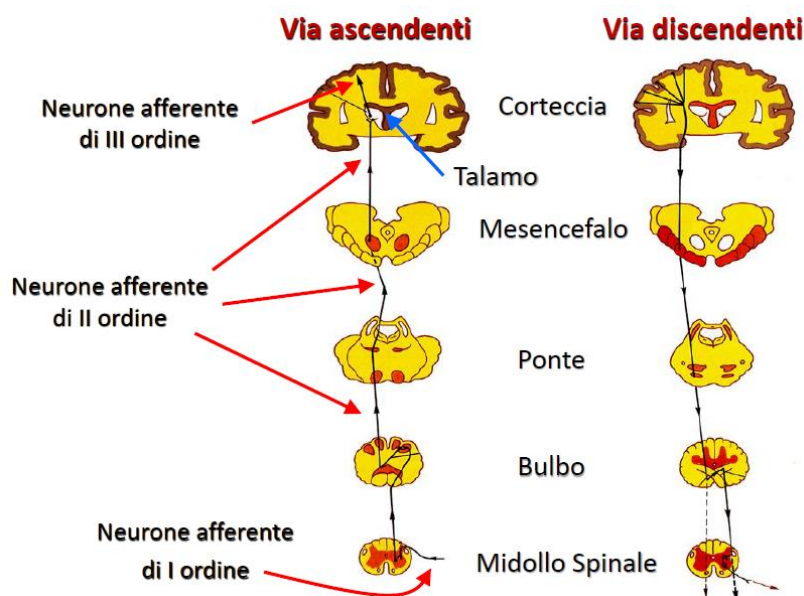


Figura 1 - Il dolore: trasmissione

La regolazione spinale di un segnale algogeno prende avvio dai nocicettori, i quali sono molto diffusi nel tessuto connettivo lasso, e in particolare nei tessuti connettivi dermici, mucotici, viscerali, vasali e di cute ossea (periostio). Esistono, inoltre, nocicettori specifici che rispondono a stimoli sopra soglia dolorosi e neuroni ad ampio range dinamico che rispondono a stimoli polivalenti (recettori meccanotermici). I recettori meccanotermici decorrono in stretta vicinanza con altri neuroni sensoriali e si raggruppano all'interno di nervi e gangli. Nel loro percorso dalla periferia al midollo, fino alla corteccia cerebrale, i neuroni ad ampio range dinamico si influenzano in modo da produrre una sensazione più o meno definita.

In questo contesto, risulta evidente che un dolore di tipo acuto abbia una funzione difensiva, permettendo di avvisare l'organismo, al fine di evitare nuovi stimoli sulla parte lesa. Può essere un sintomo di una ferita, di una lesione o di una degenerazione organica. Se un dolore acuto per lungo tempo rimane invariato e / o se le condizioni socio-psicologiche sono alterate, esso si trasforma in dolore cronico (figura 2). I meccanismi di sensibilizzazione periferica e centrale possono, infatti, alterare le sensazioni percettive al punto da determinare una condizione percettiva “differente” per cui anche bassi stimoli algici sono interpretati come dolorosi (iperalgisia) oppure stimoli normalmente non dolorosi sono avvertiti come dolorosi (allodinia). È importante sottolineare che il dolore cronico è una malattia, non un sintomo.

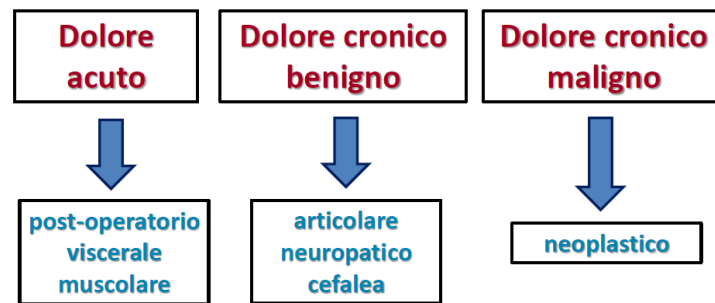


Figura 2 - Il dolore: tipologie

Nel trattamento del dolore risulta pertanto fondamentale un corretto approccio terapeutico a seconda che si voglia contrastare un dolore di tipo acuto o cronico oppure indurre il paziente in uno stato farmacologico temporaneo e reversibile di ipnosi, analgesia e rilassamento muscolare (figura 3). Quest'ultimo approccio, conosciuto come “anestesia generale”, è utilizzato durante gli interventi chirurgici perché permette, attraverso un complesso e calcolato schema posologico, di sopprimere nel paziente ogni forma di sensibilità. Questo capitolo sarà dedicato ad approfondire le caratteristiche farmacologiche dell'anestesia generale.

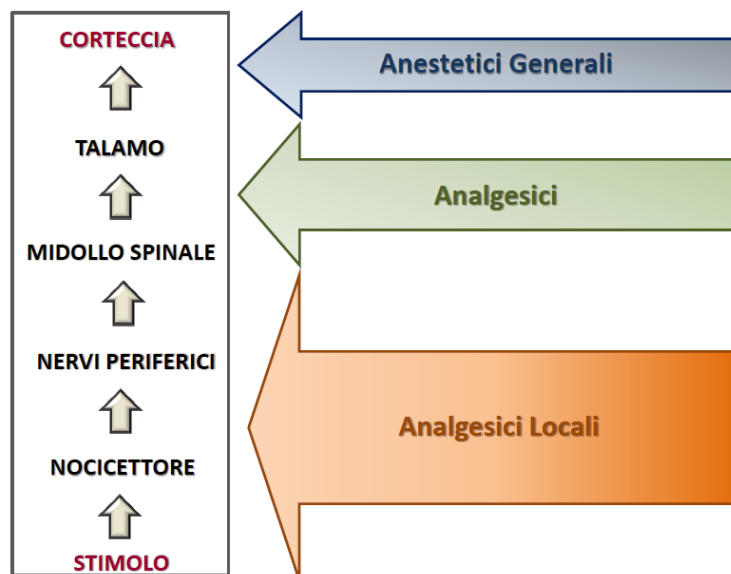


Figura 3 - Trattamento del dolore

26.2 ANESTESIA GENERALE

Con il termine anestesia generale si indica una depressione reversibile, irregolarmente discendente, del Sistema Nervoso Centrale (SNC) che comporta l'abolizione della sensibilità, della coscienza e del dolore, associato a rilassamento muscolare.



Figura 4 - Anestesia generale: componenti

Esistono diversi tipi di anestesia:

- Topica
- Locale
- loco-regionale
- Generale
- Neuroleptoanalgesia

Nell'anestesia generale il rilasciamento muscolare coinvolge anche i muscoli respiratori, per cui il paziente, durante l'intervento, respira tramite l'ausilio di un respiratore meccanico. L'anestesia generale, del resto, è un fenomeno complesso con tre significativi componenti (figura 5):

- Abolizione della coscienza;
- Miorilassamento;
- Soppressione della risposta al dolore.

Anestesia = fenomeno complesso con 3 componenti:

- abolizione della coscienza
- miorilassamento
- soppressione della risposta al dolore

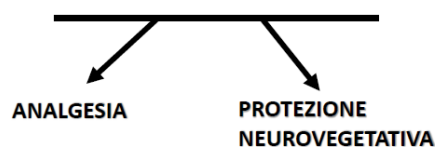


Figura 5 - Anestesia generale

PER SAPERNE DI PIÙ

L'anestesiologia

La parola "anestesia" (dal greco ἀναισθησία, vale a dire "mancanza della facoltà di sentire") fu coniata nel 1846 dal medico statunitense Oliver Wendell Holmes. L'anestesiologia è una branca della medicina che si occupa di annullare la sensibilità dolorifica e la coscienza durante un intervento di chirurgia o durante una procedura invasiva.

Questi tre componenti possono essere ottenuti sia con anestetici somministrabili per via endovenosa (in tal caso, se i farmaci utilizzati sono somministrabili tutti per via endovenosa, si parla di TIVA (Total Intravenous Anaesthesia), vale a dire anestesia totalmente endovenosa), sia con anestetici somministrabili per via inalatoria (questo tipo di anestesia è utilizzato soprattutto per interventi chirurgici molto lunghi o che richiedono incoscienza del paziente e/o rilassamento muscolare prolungato).

Durante l'anestesia generale il corpo è paralizzato e il cervello profondamente addormentato. In questo stato il paziente non prova alcuno tipo di dolore e, addirittura, non ricorda l'operazione subita. Per raggiungere questa condizione, l'anestesista deve effettuare un'accurata valutazione preoperatoria a cui seguirà la cosiddetta medicazione preanestetica volta ad alleviare l'ansia e ridurre sia il dolore, sia la salivazione eccessiva, sia la nausea. L'anestesia generale può essere infatti distinta, da un punto di vista temporale, nelle seguenti fasi:

1. Valutazione preoperatoria
2. Medicazione preanestetica
3. Induzione
4. Mantenimento
5. Risveglio

La terza fase, quella dell'induzione indica, il periodo di tempo che intercorre tra l'inizio della somministrazione dell'anestetico e lo sviluppo dell'effettiva anestesia chirurgica. Il terzo stadio è diviso in quattro piani (I-IV), ciascuno caratterizzato da una progressiva perdita di riflessi. Nella quarta fase, quella del mantenimento, il paziente risulta anestetizzato e in grado di subire l'intervento chirurgico fino al risveglio (quinta fase), dove ritorna in uno stato di coscienza.

Il paziente a sua volta, si può dire che viva l'anestesia attraverso quattro stadi, di cui l'ultimo, in realtà, rappresenta l'eventuale overdose che può verificarsi, vale a dire la morte per paralisi respiratoria e depressione del centro vasomotorio (stadio 4) (figura 6).



Figura 6 - Fasi dell'anestesia

26.3 ANESTETICI GENERALI E PREANESTESIA

Nella pratica anestetica, l'anestesista non somministra un solo anestetico generale, ma utilizza, durante la fase della "preanestesia" (si veda il paragrafo precedente), un induttore dell'anestesia, costituito da anestetici endovenosi (in particolare Propofol, barbiturici, sedativo-ipnotici, benzodiazepine, ketamina

eccetera), che conduce il paziente da uno stato di rilassamento alla perdita di coscienza in un lasso di tempo molto breve (20-40 secondi).

Una particolare tecnica di anestesia, conosciuta come “anestesia bilanciata”, prevede l’infusione continua di un oppiaceo, l’uso di un miorilassante, di un ipnotico (barbiturico ultrabreve) e del protossido d’azoto. Una volta indotta l’anestesia, si utilizzano anestetici inalatori che hanno come obiettivo quello di mantenere, fin quando necessario, lo stato di anestesia. Durante la fase del mantenimento non si utilizza un unico anestetico ma miscele di anestetici generali: per esempio, il protossido d’azoto in associazione con Enflurano, Isoflurano, Sevoflurano e altri gas. In questo modo, è possibile abbassare le concentrazioni dei vari farmaci, riducendo i loro effetti tossici o nocivi (figure 7 e 8).

ANESTETICI VOLATILI

(anestetici polmonari)

assunti per inalazione



PREANESTETICI

(anestetici parapolmonari)

assunti per via endovenosa



ANESTESIA BILANCIATA

Preanestetici per indurre l’anestesia, anestetici volatili per mantenerla

Figura 7 - Anestetici generali: classificazione

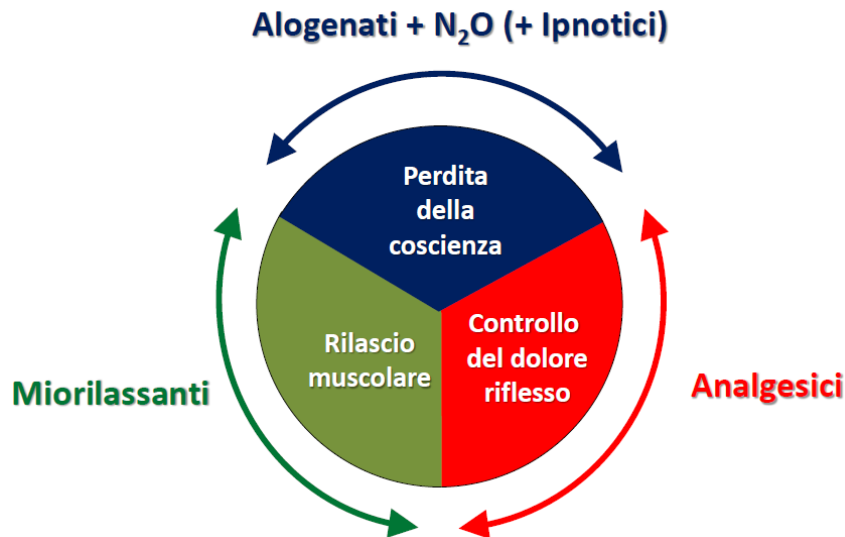


Figura 8 - Anestesia bilanciata

Durante l’anestesia generale, la fase sedativa e di induzione del sonno è a carico delle sostanze ipnotiche e delle benzodiazepine. Le benzodiazepine hanno un ruolo parziale anche sul controllo dei riflessi. Il mantenimento dell’ipnosi (ottenuto per via inalatoria previa intubazione orotracheale) prevede la somministrazione di gas anestetico, erogato insieme all’aria e all’ossigeno a ogni atto respiratorio che il sistema di ventilazione meccanico fa eseguire al paziente, mantenendo così un piano di anestesia stabile e profondo per tutta la durata dell’intervento chirurgico. In alcune tecniche, il

mantenimento del piano di anestesia, può essere effettuato con lo stesso farmaco utilizzato per addormentare il paziente (Propofol) attraverso un'infusione per via endovenosa continua: questa modalità di anestesia, come già ricordato in precedenza, è definita “totalmente endovenosa” (figura 9).

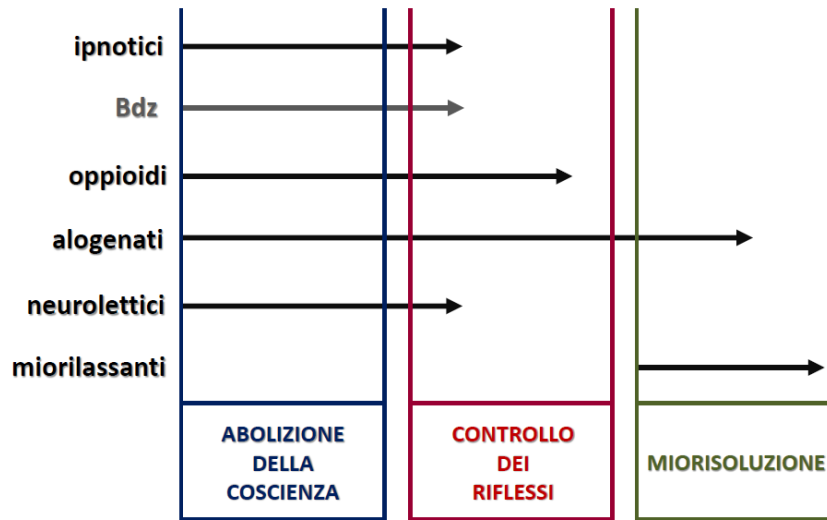


Figura 9 - Anestetici generali: settore d'azione

La paralisi del paziente si rende necessaria al momento dell'induzione dell'anestesia generale e nel corso dell'intervento chirurgico. La miorisoluzione è ottenuta mediante la somministrazione endovenosa di farmaci appartenenti alla classe dei curari che, quando associati alle sostanze ipnotiche e a potenti analgesici, permettono di ottenere in pochi minuti condizioni ottimali per l'intubazione oro tracheale e buon livello di rilassamento della parete addominale, necessaria nei casi di intervento a livello dei visceri addominali. L'analgesia intraoperatoria è affidata a potenti oppiacei (il Fentanil e il Remifentanil sono i più diffusi). Queste sostanze hanno il compito sia di eliminare il dolore causato dalla manovra di intubazione nel momento dell'induzione, sia, nel corso dell'intervento, di controllare il dolore provocato dalle procedure chirurgiche. I farmaci neurolettici (come per esempio il Droperidolo) sono usati, in combinazione con altri farmaci, nella neuroleptoanestesia, la quale non prevede la perdita di coscienza ed è pertanto utile per l'esecuzione di alcune procedure che richiedono la collaborazione del paziente (figura 10).

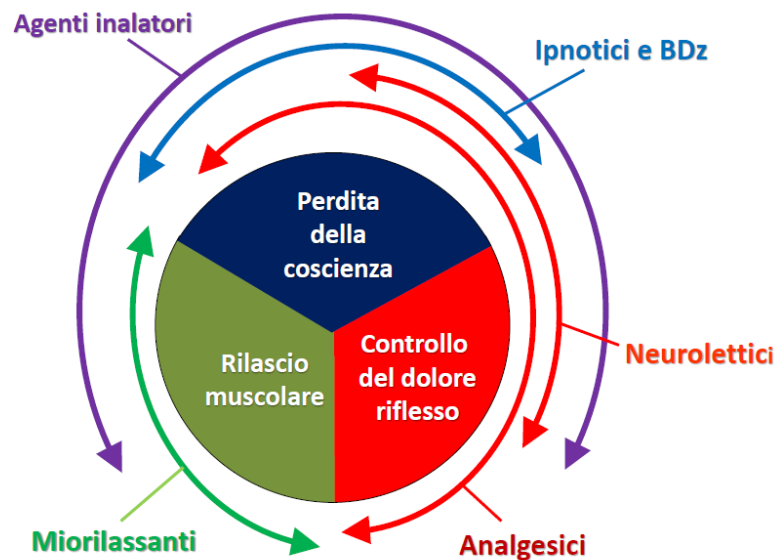


Figura 10 - Anestetici generali

Nella fase di premedicazione anestetica si annoverano le seguenti categorie di farmaci (figura 11):

- gli α_2 agonisti (per esempio la Clonidina), usati per indurre ipotensione, sedazione e analgesia;
- gli atropinici (per esempio la Scopolamina), usati per il blocco delle secrezioni (bocca, laringe, faringe, trachea e bronchi) e la riduzione delle risposte vagali per la manipolazione dei visceri;
- gli antiemetici/procinetici e gli anti H_2 (per esempio l'Ondansetron e la Ranitidina) usati per contrastare il rigurgito gastrico;
- talvolta gli antistaminici usati per prevenire le reazioni allergiche.

Premedicazione anestetica

Finalita':

•Potenziare una o piu' componenti dello stato anestetico
(es. analgesia, amnesia, rilassamento muscolare, stato di coscienza)

•Ridurre ansia e/o insonnia precedenti l'intervento

•Ridurre dosaggio anestetici generali

•Ridurre volume e acidita' contenuto gastrico

Figura 11 - Premedicazione anestetica

25.4 CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI IN ANESTESIA GENERALE

Gli anestetici generali sono somministrati per via inalatoria e via endovenosa e comprendono le seguenti categorie di farmaci (figura 12):

- Ipnoinduttori**
- Miorilassanti**
- Oppiodi**
- Anestetici inalatori**

Farmaci di comune impiego

Ipnoinduttori <ul style="list-style-type: none"> • Barbiturici • Propofol • Benzodiazepine • Ketamina 	Oppioidi <ul style="list-style-type: none"> • Morfina • Fentanil • Alfentanil • Sufentanil • Remifentanil
An. Inalatori <ul style="list-style-type: none"> • O₂/N₂O/aria • Isoflurano • Sevoflurano 	Miorilassanti <ul style="list-style-type: none"> • Vecuronio bromuro • Pancuronio • Succinildicolina

Figura 12 - Anestetici generali: classificazione

Questi farmaci sono capaci di deprimere, con una determinata successione, e in un grado corrispondente alla dose impiegata, il SNC.

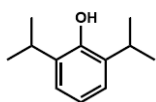
A) IPNOINDUTTORI

Gli ipnoinduttori sono sostanze che conducono, progressivamente, il paziente dalla fase in cui è cosciente a quella in cui si addormenta.

Il primo stadio dell'anestesia (figura 6), l'analgesia, è caratterizzato da una graduale perdita della consapevolezza della sensazione dolorifica, che è tanto più accentuata quanto più ci si avvicina al secondo stadio (figura 6), il delirio o eccitazione. In tale stadio il paziente è disinibito e subisce un'esperienza da comportamento combattivo caratterizzato da movimenti involontari (iperattività muscolare), da un aumento e da un'irregolarità della pressione arteriosa e da un aumento della frequenza respiratoria. Il paziente è in grado di rispondere a stimoli dolorifici con risposte riflesse, mentre non risponde a stimoli di natura non dolorifica; inoltre, siccome possono verificarsi episodi di emesi, l'anestesista somministra un barbiturico ad azione rapida come il **Tiopentale sodico**, un sale sodico idrosolubile dell'acido barbiturico, caratterizzato da un atomo di zolfo in posizione 2 al posto di uno di ossigeno.

L'induzione all'anestesia conduce infatti il paziente al terzo stadio (figura 6), quello in cui si può procedere con l'intervento chirurgico. A livello anatomico vengono coinvolte soprattutto quelle aree più sensibili dell'encefalo, ossia le vie talamo-corticali (nuclei sensori talamici e loro proiezioni corticali) e l'ippocampo (effetto di amnesia).

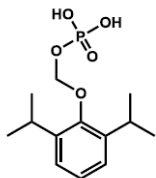
L'obiettivo dei farmaci preanestetici è il potenziamento delle vie inibitorie del sistema gabaergico (recettori GABA_A), tali farmaci annoverano sostanze come il **Propofol**, il **Fosfopropofol** e l'**Etomidato**, ma anche alcuni neurosteroidi come l'**Alfaxolone** e alcune benzodiazepine come il **Diazepam**, il **Flunitrazepam** e il **Midazolam** (figure 13 e 14).

Propofol

- Olio immiscibile con acqua → somm. dolorosa
- Azione immediata e breve (10-15 min)

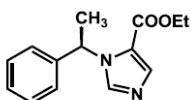
Meccanismo:

- 1) Modulatore allosterico positivo GABA_A
- 2) Coinvolgimento del sistema endocannabinoide

Fosfopropofol**Profarmaco solubile in acqua**

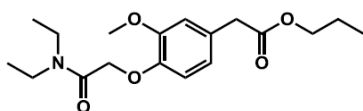
Rapidamente idrolizzato a propofol dalle fosfatasi alcaline

- Poco usato a causa di effetti collaterali (soppressione della sintesi di steroidi, convulsioni) più elevati rispetto ad altri anestetici
- Utilizzato soltanto in caso di emergenza:
 - Insorgenza ultrarapida
 - Ridotte complicazioni cardiovascolari
 - Margine di sicurezza elevato

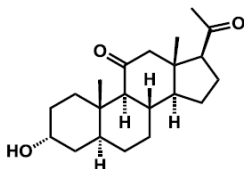
R-(+)-Etomidato**Modulatore allosterico positivo GABA_A**

Si lega ad un diverso da quello dei barbiturici e BDZ

Figura 13 - Preanestetici

Propanidide**Modulatore allosterico positivo GABA_A**

Reazioni anafilattiche: ritirato

Alfaxolone**Steroide neuroattivo sintetico**

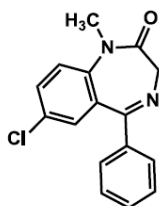
In miscela con Alfadolone nell'Althesin®

Modulatore allosterico positivo GABA_A

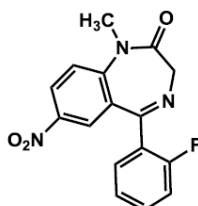
Si lega ad un diverso da quello dei barbiturici e BDZ

Figura 14 - Preanestetici

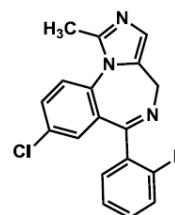
È importante ricordare che le benzodiazepine sono somministrate prevalentemente per via endovenosa (figura 15).

**Diazepam**

Valium®

**Flunitrazepam**

Roipnol®

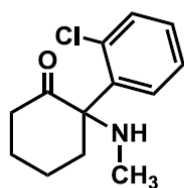
**Midazolam**

- Somministrabili anche per via orale (anche se si preferisce l'i.v)
- Vantaggi:
 - Buon rilassamento muscolare
 - Amnesia
 - Minimi effetti ipotensivi e di depressione respiratoria
 - Elevato margine di sicurezza
- Svantaggi: effetto non immediato (si scelgono quelle ad azione più rapida)

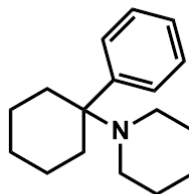
Figura 15 – Preanestetici: benzodiazepine

Numerosi studi in letteratura hanno oramai dimostrato l'inibizione dei recettori ionotropici del glutammato NMDA (inibizione delle vie eccitatorie). La **Ketamina**, in particolare, è un anestetico di carattere dissociativo che ha sostituito come anestetico generale la (chimicamente simile) **Fenciclidina** (nota come polvere d'angelo) per i minori effetti collaterali (la Fenciclidina può infatti causare psicosi e reazioni violente indotte) e una durata d'azione minore (45 minuti contro un'ora) (figure 16 e 17). La Ketamina, inoltre, tende a sopprimere la respirazione molto meno rispetto alla maggior parte delle altre sostanze anestetiche disponibili e, per questa ragione, risulta ancora molto utilizzata in campo medico anestesiológico. Tuttavia, soprattutto a causa delle allucinazioni che può causare, non è scelta come anestetico primario, salvo che siano indisponibili affidabili apparecchiature di ventilazione. La Ketamina è anche uno dei pochi anestetici somministrabili per via orale, endovenosa e intramuscolare. Il paziente sottoposto ad anestesia con Ketamina, pur avendo un notevole grado di analgesia, non è sedato come dopo la somministrazione di Tiobarbiturico o altro anestetico endovenoso e al risveglio deve recuperare gradatamente l'orientamento spazio-temporale e trovarsi in assenza di stimoli che potrebbero provocare allucinazioni. Le allucinazioni possono essere prevenute da una precedente somministrazione di una benzodiazepina, a cui può associarsi il Propofol.

Da un punto di vista strutturale, la Ketamina è un composto chirale. La maggior parte delle preparazioni farmaceutiche di Ketamina sono racemiche, anche se sussistono differenze di proporzioni tra gli enantiomeri. L'enantiomero più attivo è la (S)-Ketamina. In alcuni studi sperimentali, la Ketamina ha dimostrato di poter indurre, a dosaggi subanestetici, un rapido e deciso miglioramento del tono dell'umore in pazienti che soffrono di depressione maggiore e non sono responsivi alla comune terapia farmacologica. In soggetti affetti da disturbo depressivo maggiore, infatti, la Ketamina produce un rapido effetto antidepressivo, agendo nel giro di due ore contro le diverse settimane necessarie ad altri antidepressivi tipici per esercitare i propri effetti.



Ketamina



Fenciclidina (PCP)

«polvere d'angelo»

Anestesia dissociativa:

- **Antagonismo** al recettore **NMDA**
- Effetti psichedelici ed allucinogeni

Analgesia:

- **Agonismo** a livello di **recettori μ degli oppioidi e recettori sigma**

Figura 16 - Preanestetici

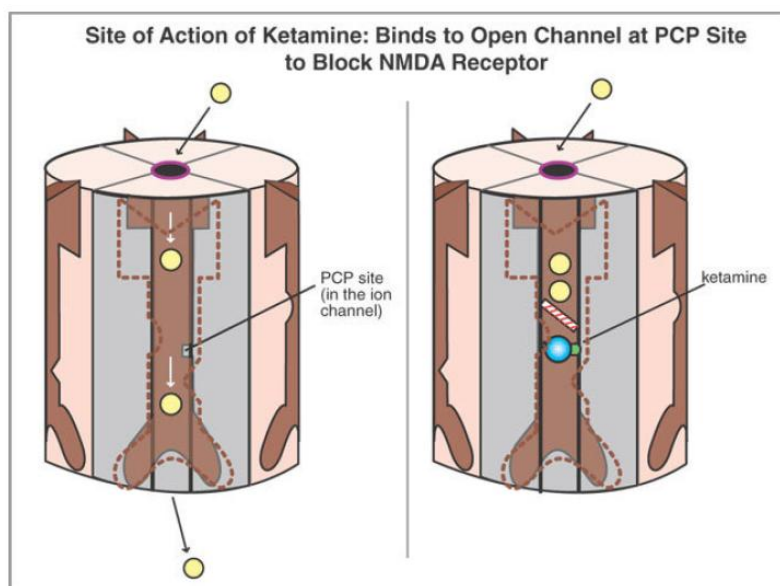


Figura 17 - Sito d'azione della Ketamina

B) MIORILASSANTI

I Pachicurari, miorilassanti o bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, antagonizzano con meccanismo competitivo l'azione della acetilcolina (figura 18). Di contro, i Leptocurari favoriscono l'accumulo di acetilcolina nelle giunzioni neuromuscolari determinando uno stato di depolarizzazione permanente che si traduce nel blocco della trasmissione degli stimoli (figura 19).

I miorilassanti sono utilizzati per indurre il rilassamento della muscolatura scheletrica e favorire le operazioni di intubazione orotracheale. In questa fase è prevista anche la somministrazione dell'oppioide per ridurre i riflessi neurovegetativi derivanti dall'induzione e dall'intubazione, poiché il paziente va in un'apnea ventilatoria di tipo periferico e deve essere assistito con la ventilazione a pressione positiva.

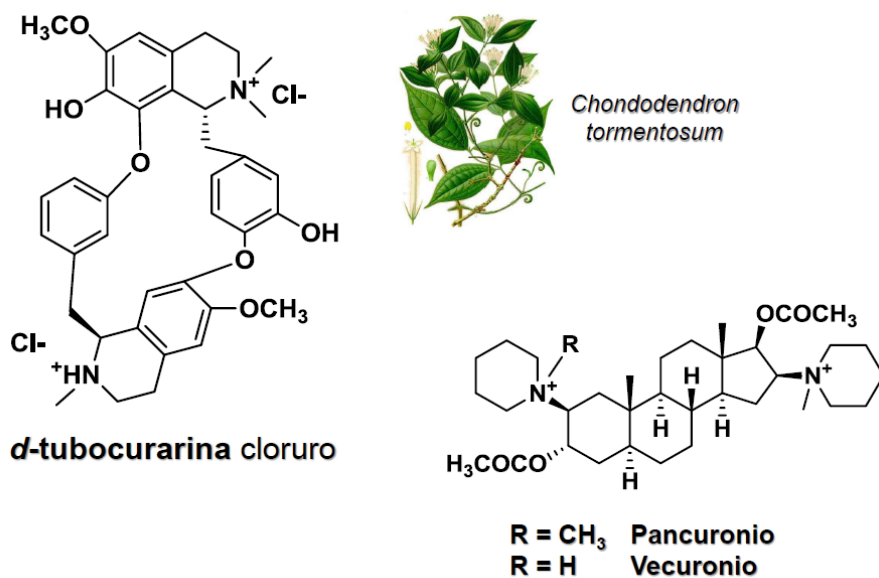


Figura 18 - Pachicurari

Leptocurari

- Molecole a lunga catena lineare
- Si massima attività quando i due gruppi ammonici quaternari sono separati da una catena metilenica di lunghezza nel range **10-16**
- La distanza fra le due teste cationiche varia nell'intervallo 10.8-18.2 Å
- Se si aumenta l'ingombro sterico dei gruppo legati agli atomi di azoto quaternari si passa progressivamente da leptocurari a pachicurari

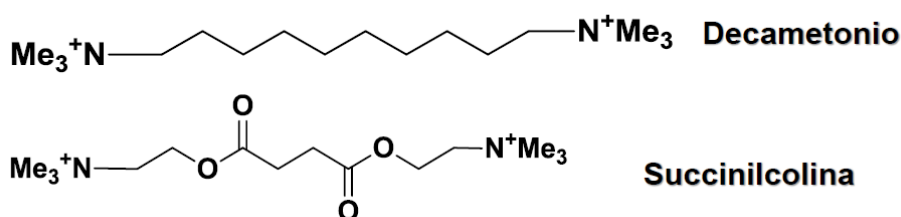


Figura 19 - Leptocurari

La somministrazione del farmaco miorelassante è fondamentale per condurre il paziente al terzo stadio dell'anestesia (figura 6), durante il quale il respiro si regolarizza, c'è la diminuzione progressiva dei riflessi oculari ed è possibile iniziare l'intervento chirurgico sotto mantenimento del processo anestetico a opera di anestetici inalatori.

C) OPIOIDI

Gli oppioidi a breve emivita o i farmaci $\alpha 2$ agonisti permettono di ridurre le reazioni neurovegetative (aumento pressione arteriosa e frequenza cardiaca) durante la manovra di intubazione in quanto, a livello presinaptico, inibiscono il rilascio dei neurotrasmettitori per effetto della iperpolarizzazione che ne consegue. Tali neuroni rilasciano fisiologicamente noradrenalina e innescano reazioni eccitatorie in tutta una serie di aree dell'encefalo. Il locus coeruleus è coinvolto nella regolazione dell'attenzione, ciclo sonno-veglia, nell'apprendimento e nella percezione del dolore, nella genesi dell'ansia e nella regolazione dell'umore e dell'appetito. Questi farmaci, dunque, intervenendo nell'analgesia, coadiuvano l'induzione e, talvolta, sono usati nel mantenimento dell'anestesia in associazione a un farmaco ipnotico somministrato per via endovenosa e alla componente farmacologica inalatoria.

Il Sulfentanile è utilizzato spesso nell'analgesia peridurale o in infusione continua per la sedazione in Terapia Intensiva (figura 20).

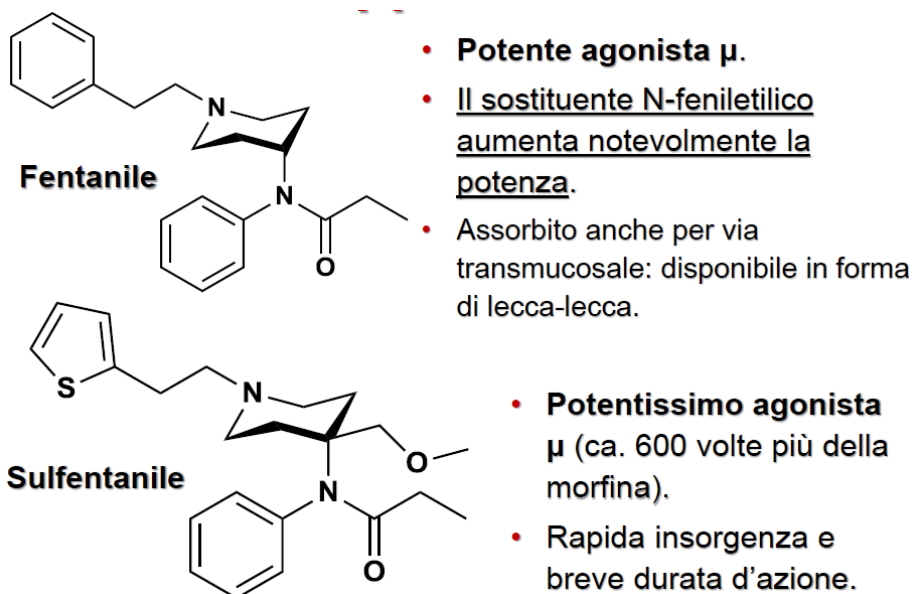


Figura 20 - Oppioidi

Il più indicato nella fase di mantenimento dell'anestesia è il Remifentanil, il quale grazie al suo metabolismo plasmatico, e non d'organo, non genera fenomeni di accumulo (figura 21).

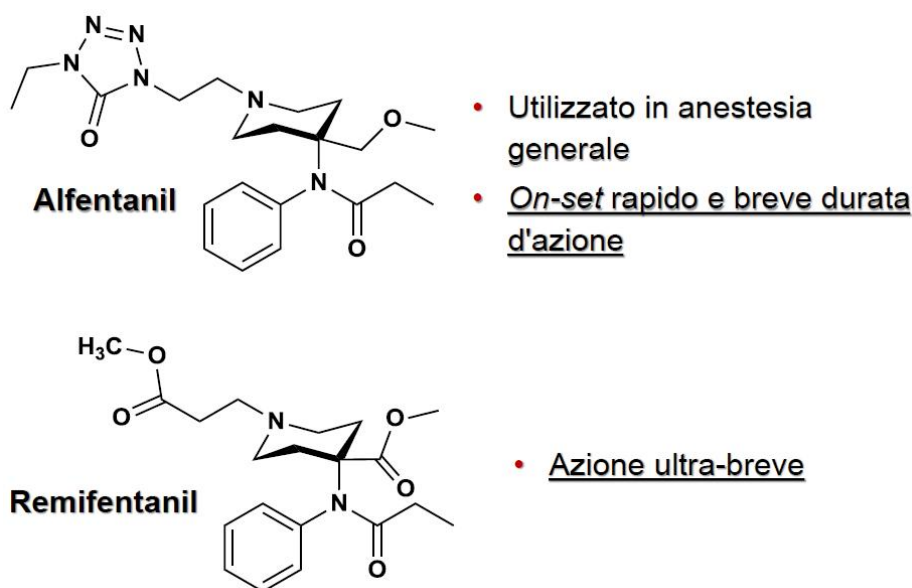


Figura 21 - Oppioidi

D) INALATORI

Gli anestetici inalatori sono utilizzati, dopo aver indotto l'anestesia, per il mantenimento dell'anestesia. Anche durante questa fase, non si usa un solo anestetico ma diverse tipologie di miscele in modo da abbassare le concentrazioni dei farmaci al fine di renderli più sicuri.

Gli anestetici inalatori sono sostanze liquide a temperatura ambiente e, pertanto, facilmente vaporizzabili in un flusso gassoso: per questa ragione sono anche definiti anestetici volatili.

Gli anestetici inalatori si suddividono in organici e inorganici. L'unico anestetico inalatorio inorganico ancora utilizzato è il **Protossido d'azoto**; gli anestetici inalatori organici invece rappresentano una classe eterogenea divisibile in due gruppi: idrocarburi ed eteri, i quali a loro volta possono essere suddivisi in forme semplici e forme alogeno sostituite.

Gli idrocarburi semplici sono il **Ciclopropano** e l'**Etilene**; quelli alogenati comprendono il **Cloroformio** e l'**Alotano**. Fra gli eteri semplici vi è l'**Etere dietilico**. Tutte queste sostanze tuttavia non

sono più utilizzate a causa della loro tossicità e infiammabilità. Tra gli eteri alogenati si segnalano il **Metossiflurano**, l'**Enflurano**, l'**Isoflurano**, il **Sevoflurano** e il **Desflurano**, sostanze sviluppate a partire dall'Alotano sostituendo progressivamente gli atomi di Fluoro con quelli di Cloro e Bromo (figura 22). Questi farmaci sono eliminati per la via polmonare.

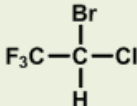
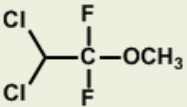
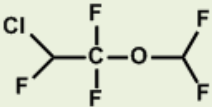
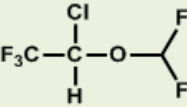
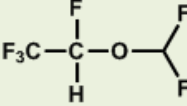
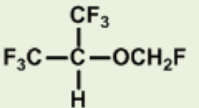
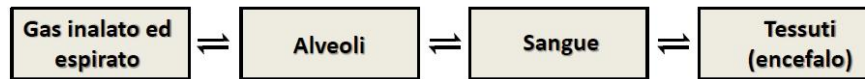
Nome	Formula	Anno	MAC	C.R.	Metab.
Alotano		1956	0.8	224	20%
Metossiflurano		1960	0.2	970	50%
Enflurano		1973	1.7	100	2%
Isoflurano		1981	1.2	91	0.2%
Desflurano		1992	6.0	18	0.02%
Sevoflurano		1995	1.8	54	3%

Figura 22 - Anestetici inalatori

Gli anestetici inalatori, a differenza di quelli per via endovenosa, raggiungono il SNC sotto forma di vapore alogenato poiché vengono mescolati e vaporizzati nell'aria respiratoria (una particolare tipologia di aria composta da ossigeno e anidride carbonica in opportune proporzioni) e poi somministrati per via polmonare mediante sistemi a circuito chiuso che necessitano il raggiungimento di una determinata pressione parziale a livello alveolare. La potenza di questi composti aumenta con la lunghezza della catena di atomi di carbonio e in base alla presenza di alogeni, i quali rendono queste molecole meno infiammabili. Il gas anestetico, raggiunto l'alveolo polmonare con i gas ispirati (il paziente è intubato), esercita al suo interno una pressione parziale in modo da potersi spostare dall'alveolo al sangue (dove la sua pressione parziale è minore o nulla), fino a raggiungere un equilibrio fra il distretto alveolare e quello ematico (figura 23); in seguito, il gas anestetico si dirigerà dal sangue ai tessuti, compreso l'encefalo che è estremamente permeabile agli anestetici.



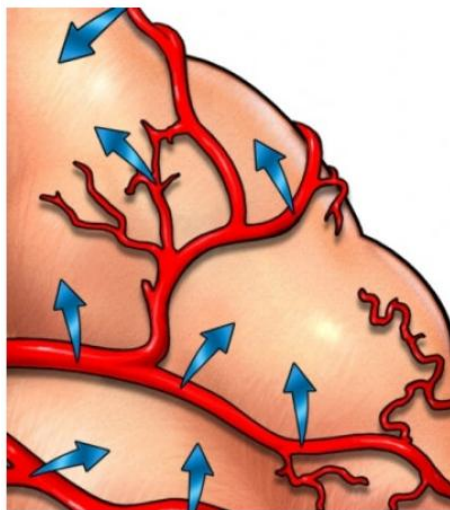
- Per l'effetto anestetico è necessaria una minima concentrazione di gas nel cervello
- La concentrazione di anestetico nel cervello è controllata da:
 1. Ventilazione polmonare e volume di gas inalato
 2. Velocità dei flussi ematici polmonare e cerebrale
 3. **Solubilità del farmaco nel sangue e nei tessuti**, dipendente dal **coefficiente di partizione sangue/gas (olio/gas)**



- Anestetici poco solubili (basso coeff. di partizione) → induzione rapida
- Anestetici solubili (alto coeff. di partizione) → induzione lenta

Figura 23 - Anestetici inalatori: farmacocinetica

È importante sottolineare che gli anestetici inalatori sono sempre somministrati con una quantità di ossigeno pari ad almeno il 30% rispetto alla miscela che si intende inalare. Per ottenere questo risultato è necessario raggiungere un determinato valore alveolare chiamato MAC (Minimum alveolar concentration, vale a dire Concentrazione Alveolare Minima), vale a dire la minima concentrazione alveolare necessaria per indurre un'anestesia (o per abolire la risposta riflessa motoria alla stimolazione chirurgica) nel 50% dei soggetti sottoposti a un incisione chirurgica della cute. Tale concentrazione corrisponde alla pressione parziale encefalica che si produce con l'effetto anestetico: infatti, la permeabilità degli anestetici alla Barriera Emato-Encefalica (BEE) consente valori di concentrazione molto simili a quelli presenti nel sangue arterioso (figura 24).



La BEE è estremamente permeabile agli anestetici, per cui la concentrazione di anestetico nel cervello è molto simile a quella del sangue arterioso

La cinetica di trasferimento dell'anestetico dall'aria inspirata al sangue arterioso determina, quindi, le cinetiche dell'effetto farmacologico

Figura 24 - Permeabilità degli anestetici

Più piccolo è il valore della MAC, più è potente l'anestetico, poiché necessita di una concentrazione efficace molto bassa (figura 25). Questo valore può decrescere con l'età, in quanto i parametri biologici incidono sulla capacità alveolare: per cui, un anestetico poco potente, può in un soggetto anziano diventare pericoloso.

MAC (Concentrazione Alveolare Minima)

Concentrazione di anestetico (a $P=1$ atm) che deve essere presente negli alveoli per produrre immobilità nel 50% dei pazienti sottoposti ad un'incisione chirurgica della cute

- La MAC è inversamente proporzionale alla potenza dell'anestetico



Anestetico	MAC
Alotano	0,77 Vol. %
Enflurano	1,15 Vol. %
Isoflurano	1,70 Vol. %
Desflurano	6,65 Vol. %
N ₂ O	105 Vol. %

- Quando gli anestetici vengono usati in associazione (pratica comune) le MAC subiscono un effetto additivo
- La MAC decresce all' aumentare dell' età

Figura 25 - MAC (Concentrazione Alveolare Minima)

La velocità con cui viene raggiunta la MAC, e quindi la concentrazione di anestetico nel cervello, dipende dai seguenti parametri:

- solubilità ematica dell'anestetico;
- concentrazione dell'anestetico nell'aria inspirata;
- frequenza di ventilazione polmonare (ventilazione/min);
- gradiente di concentrazione dell'anestetico tra sangue arterioso e quello venoso;
- flusso ematico polmonare.

In particolare, la solubilità del farmaco nel sangue e nei tessuti dipende dal coefficiente di ripartizione λ , il quale è in correlazione con la potenza dell'anestetico. A tal proposito, si distingue un coefficiente di ripartizione sangue/gas e uno olio/gas, a seconda se si fa riferimento all'idrosolubilità dell'anestetico nel sangue o alla liposolubilità nei tessuti. In accordo con la nota legge di Henry sulle pressioni parziali di un gas in un liquido, si può affermare che la solubilità dell'anestetico nel sangue è direttamente proporzionale alle pressioni parziali dei componenti della miscela anestetica, e tali pressioni parziali tendono a equilibrarsi con la pressione variabile presente nell'alveolo. L'instaurarsi di questo equilibrio permette di aumentare o diminuire velocemente la dose di anestetico e, quindi, la profondità dell'anestesia. In altre parole, la solubilità di un anestetico definisce la rapidità di raggiungimento delle concentrazioni efficaci (induzione) e il declino delle concentrazioni plasmatiche dopo l'intervento (recupero o risveglio) (figura 26).

PER SAPERNE DI PIÙ Il gradiente di concentrazione dell'anestetico

Il gradiente di concentrazione dell'anestetico fra il sangue arterioso e quello venoso dipende soprattutto dalla captazione dell'anestetico da parte dei tessuti. Maggiore è la differenza fra la tensione arteriosa e quella venosa più tempo occorre per raggiungere l'equilibrio. I tessuti che nella fase di induzione influenzano maggiormente il gradiente di concentrazione sono quelli altamente perfusi (cervello, cuore, fegato, reni e letto splancnico).

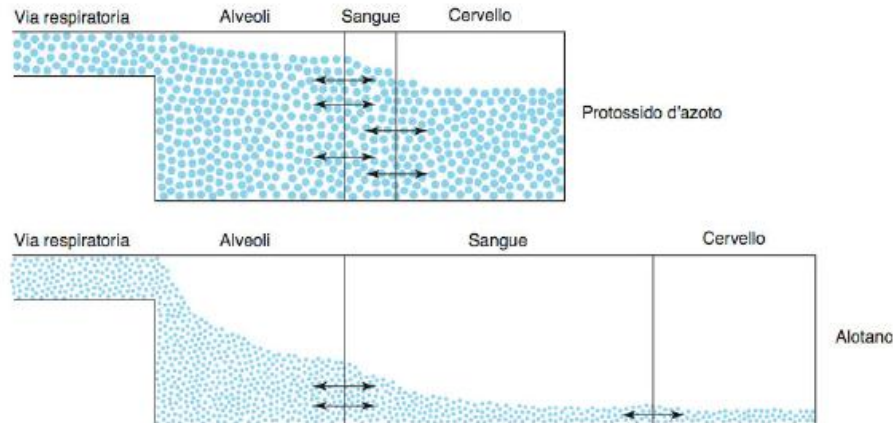


Figura 26 - Velocità di induzione a confronto

La conoscenza delle caratteristiche fisico-chimiche degli anestetici inalatori ha consentito un efficace collocamento clinico di ciascuno di essi e rappresenta la base non solo per l'immediata valutazione di nuovi farmaci, ma anche per poter definire la loro attività e il loro profilo farmacodinamico. Dal punto di vista farmacocinetico, l'induzione e il recupero sono proprietà importanti poiché sono indice del grado di maneggevolezza dell'anestetico, il cui uso non corretto può indurre morte per depressione bulbare (figura 27).

Modificazioni temporali della concentrazione alveolare di alcuni anestetici da inalazione

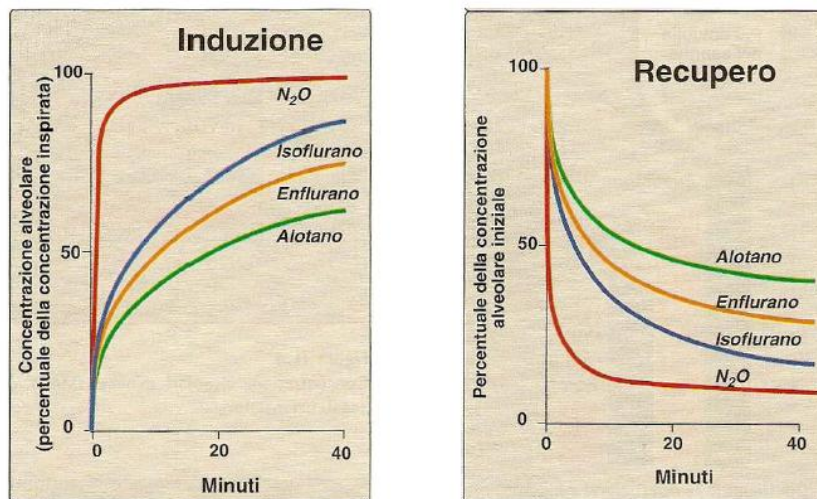


Figura 27 - Modificazioni temporali delle concentrazioni alveolari in alcuni anestetici da inalazione

Gli agenti anestetici possono suddividersi in (figura 28):

- **Agenti anestetici con un basso coefficiente di ripartizione sangue/gas**, i quali portano a una rapida induzione e un rapido risveglio o recupero, in quanto minore è la solubilità dell'anestetico nel sangue, più rapido sarà il raggiungimento dell'equilibrio alveolo/sangue e sangue/tessuti, necessario perché si abbia il suo trasferimento da un distretto all'altro. A titolo di esempio, si possono ricordare il Protossido d'azoto (0,47) e il Desflurano che, avendo una MAC molto alta, risultano poco potenti.

- **Agenti anestetici con un alto coefficiente di ripartizione sangue/gas**, i quali mostrano una lenta induzione e una lenta ripresa dall'anestesia, poiché la loro maggiore solubilità nel sangue determina un raggiungimento più lento dell'equilibrio tra i compartimenti. A titolo di esempio, si può ricordare l'Alotano che, avendo una MAC molto bassa, risulta molto potente.

Coefficienti di ripartizione sangue/gas di alcuni anestetici da inalazione (induzione e recupero)

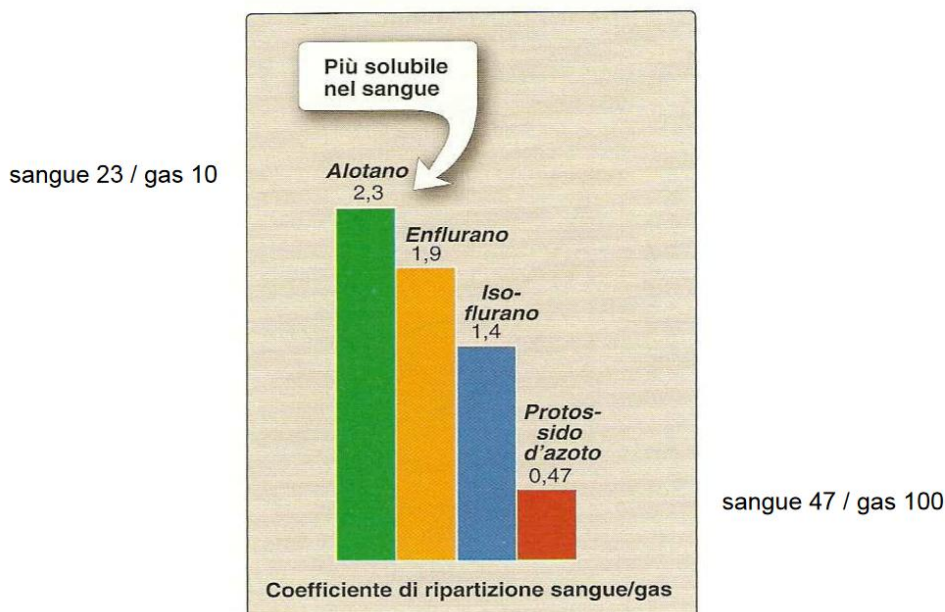


Figura 28 - Coefficienti di ripartizione sangue/gas di alcuni anestetici da inalazione

Gli agenti anestetici possono essere classificati anche secondo un parametro alternativo, vale a dire il coefficiente di ripartizione olio/gas. Quando i valori di questo coefficiente sono alti, significa che sussiste una maggiore solubilità lipidica per l'anestetico e, quindi, un'alta affinità tissutale di quest'ultimo (in grado di essere assorbito dai tessuti dell'organismo, come il parenchima cerebrale). Un valore alto del coefficiente di ripartizione olio/gas indica anche che l'anestetico utilizzato lascerà molto lentamente il distretto cerebrale, provocando nel paziente un risveglio lento e problemi di accumulo nel tessuto adiposo. Questo coefficiente permette, dunque, di valutare in modo più immediato la potenza di un farmaco anestetico.

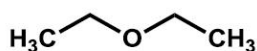
Cenni storici

N₂O (Monossido di diazoto , protossido d'azoto , gas esilarante)



- **MAC:** 104 % (non è in grado di indurre da solo anestesia chirurgica)
- **Coefficiente di partizione olio/gas:** molto basso (azione rapida)
- **Effetti collaterali:** ossidazione del cobalto della vitamina B12

Etere dietilico



- **MAC:** 0.9 % (elevata potenza anestetica)
- **Coefficiente di partizione olio/gas:** molto alto (lenta insorgenza)
- **Infiammabile**

Figura 29 – Cenni storici

L'Etere dietilico e il Protossido d'azoto, per esempio, hanno differenti coefficienti di ripartizione olio/gas inversamente proporzionali alla potenza dell'anestetico (indice MAC basso per i più potenti), come si può osservare nel grafico in figura 30.

Correlazione tra il potenziale anestetico (MAC) e il coefficiente di ripartizione olio/gas

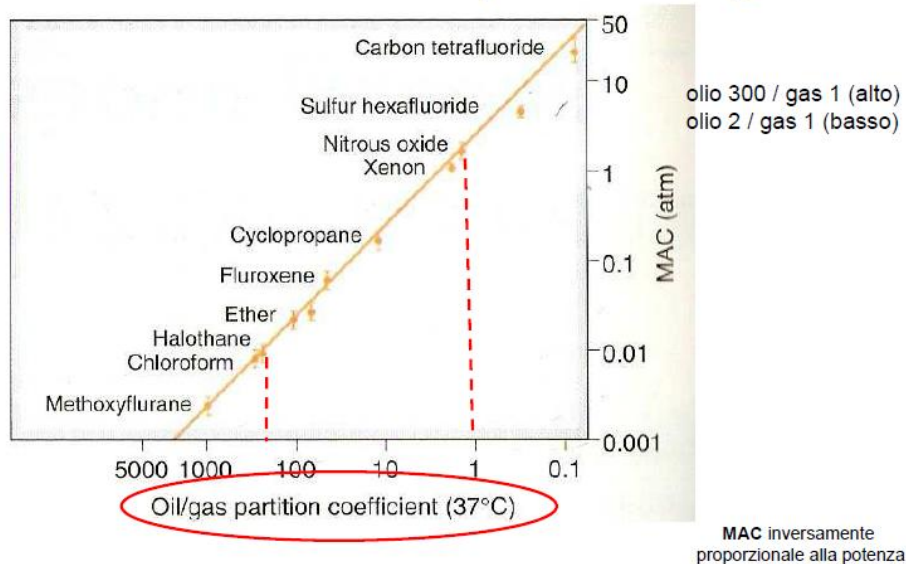


Figura 30- Correlazione tra il MAC e il coefficiente di ripartizione olio/gas

Per valutare l'induzione/recupero di un anestetico occorre, pertanto, osservare il suo coefficiente sangue/gas, mentre per comprenderne la sua potenza basta osservare un basso indice MAC oppure un alto coefficiente olio/gas.

25.5 MECCANISMO D'AZIONE E TOSSICITÀ DEGLI ANESTETICI INALATORI

Una caratteristica comune degli anestetici generali è indurre un aumento della soglia di eccitazione, a cui consegue una diminuzione dell'attività neuronale, sia spontanea, sia evocata, in molte regioni del SNC. A questo proposito è stato ipotizzato il coinvolgimento dei seguenti meccanismi ionici:

- attivazione delle correnti di K^+ dei canali TREK (anestetici inalatori);
- diminuzione del tempo di apertura dei canali cationici attivati dal recettore nicotinico (isoflurano);
- alterazioni dell'apertura del canale del cloro modulato dal recettore $GABA_A$ (benzodiazepine, barbiturici).

È stato ipotizzato che gli anestetici gassosi interagiscano con la matrice lipidica della membrana cellulare, ne incrementino la fluidità e causino un'alterazione secondaria del funzionamento dei canali ionici (teoria lipidica di Meyer e Overton). Questa teoria, ormai superata, si basava sulla correlazione tra coefficiente olio/gas e potenza in MAC (figura 31).

Meccanismo d'azione

Teoria di Meyer e Overton: Perturbabilità della membrana

- Fu evidenziata la correlazione tra liposolubilità e potenza anestetica
- In seguito fu ipotizzato che l'interazione di un anestetico con la membrana causasse una distorsione della membrana in prossimità dei canali ionici.

Interazioni specifiche con canali ionici

Evidenze sperimentali:

- 1) Le curve dose/risposta sono ripide
- 2) Requisiti stereochimici osservati per alcuni anestetici (isoflurano)
- 3) All'aumentare del PM (quindi della liposolubilità) l'attività scompare
- 4) Per osservare gli effetti anestetici sono necessari specifici canali ionici

Sistemi coinvolti:

- 1) **GABA_A**: stimolano la funzione GABAergica
- 2) **NMDA**: antagonizzano l'azione di depolarizzazione indotta dal glutammato

Figura 31 - Meccanismo d'azione degli anestetici inalatori

Studi recenti suggeriscono che la base neurofarmacologica degli effetti che caratterizzano i diversi stadi dell'anestesia sia una diversa sensibilità agli anestetici di specifici neuroni o vie nervose. Evidenze sperimentali hanno dimostrato interazioni specifiche con i canali ionici (figura 32).

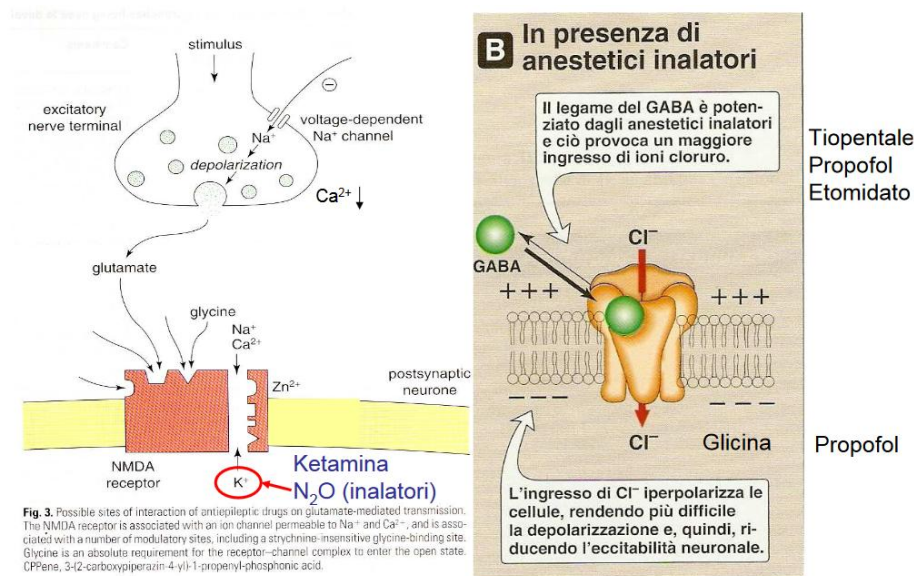


Figura 32 - Interazione degli anestetici generale con i recettori

Anestetici Inalatori: Tossicità

Tossicità epatica

Epatite di tipo immunitario:

- Associata a prodotti del metabolismo (acido trifluoroacetico, radicali liberi)
- Maggiore in caso di anestetici ampiamente metabolizzati (alotano)

Tossicità renale

- Dovuta a concentrazioni di ioni F⁻ superiori al valore soglia
- Maggiore con gli anestetici ad elevata velocità di defluorurazione (metossiflurano e, in misura inferiore, enflurano e sevoflurano)

Ipertermia maligna

- Dovuta a incontrollato aumento del metabolismo ossidativo muscolare
- Si verifica in individui geneticamente predisposti
- Associata a mutazione del recettore rianodinico di tipo 1 (RyR1)

Figura 33 - Anestetici Inalatori: tossicità

La degradazione metabolica degli anestetici non è significativa nel determinare la durata d'azione, ma può avere un ruolo per quanto riguarda gli effetti tossici, soprattutto renali ed epatici. Tuttavia, tale degradazione risulta essere molto bassa: basti pensare che la degradazione più alta è sviluppata dall'Alotano che, in parte, subisce degradazione in acido trifluoroacetico il quale, legandosi alle proteine epatiche, porta alla formazione di proteine trifluoroacetate capaci di scatenare una reazione immunologica che può arrivare fino all'epatite fulminante. L'Enflurano genera anch'esso fluoruri che, in concentrazioni superiori alla soglia, possono dare nefrotossicità o epatotossicità.

Un caso particolare di tossicità è rappresentato dall'ipertermia maligna, una rara malattia ereditaria dovuta alla mutazione di un gene mappato nel cromosoma 19 e trasmessa per via autosomica dominante. La malattia è asintomatica e si manifesta in occasione di interventi chirurgici come grave reazione ad alcune classi di farmaci usati per l'anestesia generale, come i gas alogenati e i bloccanti neuromuscolari depolarizzanti (in particolare la Succinilcolina). La reazione a questi farmaci può rivelarsi letale poiché provoca un aumento incontrollato del metabolismo ossidativo del tessuto muscolare che impedisce all'organismo di fornire ossigeno e smaltire l'anidride carbonica, il paziente va così incontro a un collasso cardiocircolatorio e, infine, alla morte (figura 34).

Recettori Rianodinici (RyRs)

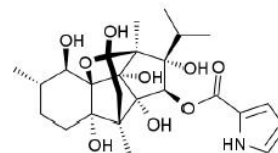
- Recettori canale intracellulari per Ca²⁺

- Identificati 3 sottotipi:

- RyR1, nel muscolo scheletrico
- RyR2, nel miocardio
- RyR3, prevalentemente nell'encefalo

- Mediano il rilascio di ioni Ca²⁺ dal reticolo sarcoplasmatico:

- RyR1: mediato da un accoppiamento con il canali del Ca²⁺ di tipo L
- RyR2: rilascio indotto dal Ca²⁺



Rianodina

- Alcaloide naturale
- Potente modulatore del canale



Rytidosperma speciosa

Figura 34 - Recettori Rianodinici

L'ipertermia maligna risulta associata a una canalopatia ereditaria dovuta solitamente alla mutazione del gene per il recettore della rianodina Ryr1 presente nei muscoli scheletrici. La Ryr1 è attivato con rilascio di calcio in presenza di gas alogenati e di bloccanti neuromuscolari depolarizzanti. Ciò porta a una massiccia e generalizzata contrazione muscolare e a un aumento della temperatura corporea fino a 46° C (figura 35).

Ruolo Patologico

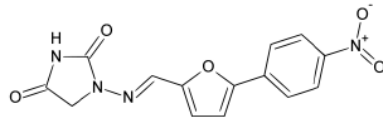
- **Mutazione RyR1: ipertermia maligna**
- Mutazione RyR2: cardiopatie congenite

Ipertermia maligna

Il recettore RyR1 possiede 2 siti di legame per il calcio:

- **sito A** - alta affinità per Ca^{2+} : apertura canale
- **sito I** - bassa affinità per Ca^{2+} : chiusura canale
- Caffaina e anestetici generali aumentano l'affinità del sito A RyR1 per il Ca^{2+}
- Mg^{2+} ha affinità per entrambi i siti e determina la chiusura del canale
- I mutanti di RyR1 hanno un'affinità minore per il Mg^{2+}

Trattamento



Dantrolene

Antagonista RyR1:
Blocca il rilascio di Ca^{2+}

Figura 35 - Ruolo patologico

L'ipertermia maligna è trattata con il **Dantrolene** che agisce inibendo i canali del calcio sensibili alla rianodina (figura 36).

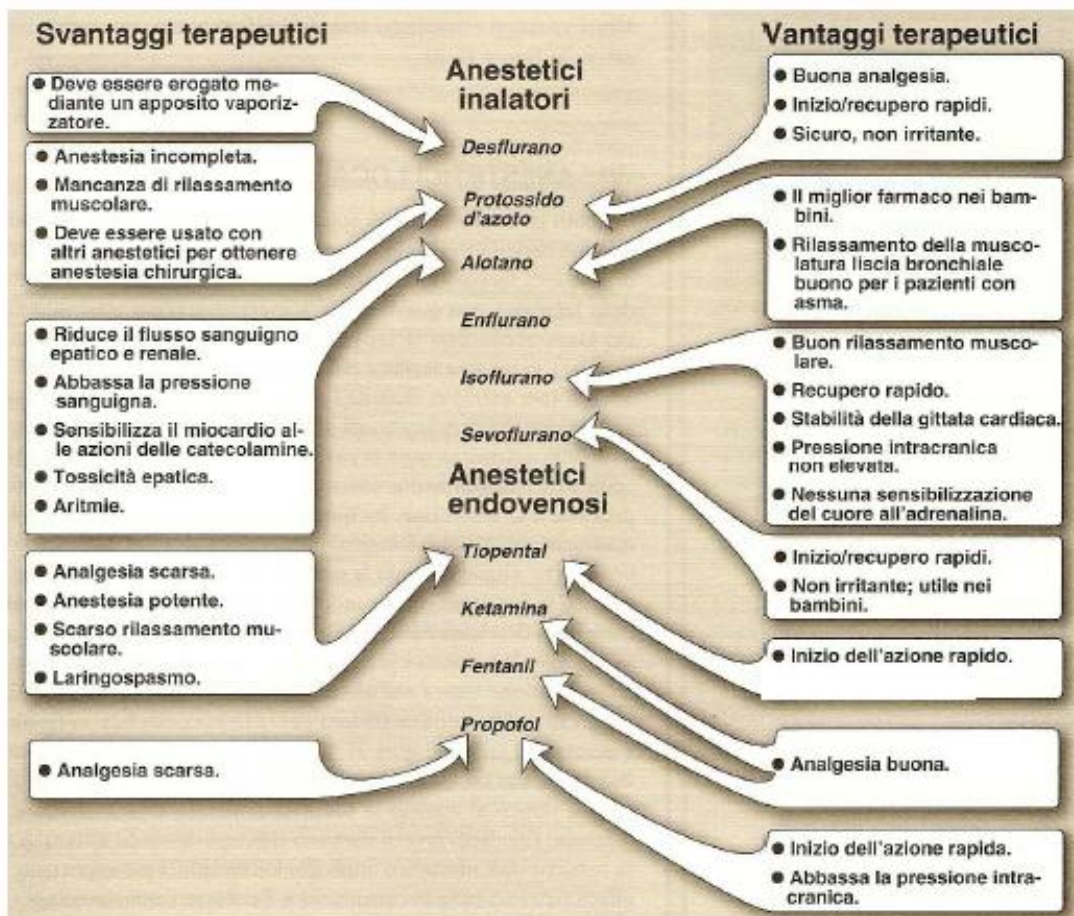


Figura 36 - Vantaggi e svantaggi degli anestetici generali

Capitolo Ventisettesimo

Antidiabetici

PUNTI CHIAVE

- ✓ Il termine *diabete* indica due entità cliniche distinte, accumulate dal passaggio, attraverso i reni, di un eccesso di urina: il diabete mellito e il diabete insipido.
- ✓ Il diabete insipido è una malattia relativamente rara ed è contraddistinto da poliuria per incapacità del rene di concentrare le urine. Il diabete mellito, invece, è causato da una carenza, assoluta o relativa, di insulina con conseguente iperglicemia. Il diabete mellito si divide, a sua volta, in due tipologie: il diabete di tipo 1 (insulino-dipendente), caratterizzato da un deficit assoluto di secrezione insulinica che richiede, per la sopravvivenza, la somministrazione di insulina esogena; il diabete di tipo 2 (non insulino-dipendente, caratterizzato da resistenza all'azione dell'insulina (insulino-resistenza) e da un inadeguato aumento compensatorio della secrezione insulinica.
- ✓ L'insulina è un polipeptide formato da due catene: la catena A, composta da 21 amminoacidi, e la catena B, composta da 30 amminoacidi. Queste due catene sono legate da ponti disolfuro (S-S) tra le cisteine (Cys) delle catene adiacenti. Nella catena A è presente un ulteriore ponte S-S intercatena.
- ✓ La cura del diabete ha come obiettivo la riduzione della glicemia. Tale obiettivo richiede, da un lato, una modifica dello stile di vita dei pazienti che ne sono affetti e, dall'altro, uno specifico trattamento farmacologico. Le classi di farmaci utilizzate per la cura del diabete sono le seguenti: a) Insulina e analoghi; b) Solfoniluree e glinidi; c) Farmaci attivi sul sistema incretinico; d) Biguanidi; e) Tiazolidindioni; f) Inibitori α -glucosidasi.

27.1 INTRODUZIONE

Il diabete è una sindrome metabolica caratterizzata da iperglicemia associata a dismetabolismo di grassi, carboidrati e proteine. Questa patologia si manifesta attraverso una scarsa o insufficiente produzione di insulina che causa danni a livello microvascolare, macrovascolare e neuropatico.

Questa malattia si può dire affligga da sempre l'umanità, come dimostrano alcune testimonianze scritte che risalgono al periodo della Grecia classica e dell'Egitto dei faraoni. Inoltre, testimonianze cinesi e giapponesi nel V e VI Secolo già descrivono la presenza di zucchero nelle urine dei diabetici, ma solo nel XVI secolo verrà utilizzato il termine *mellitus* (dolce) per distinguerla dalla poliuresi caratterizzata da urine non dolci, definita, invece, diabete insipido. Il coinvolgimento diretto dell'insulina nel controllo del metabolismo dei glucidi fu scoperto nel 1889 quando Oskar Minkowski e Joseph von Merlin mostrarono che cani pancreateomizzati esibivano una sindrome simile al diabete mellito dell'uomo.



Nel 1869, uno studente tedesco di medicina, **Paul Langerhans**, notò che il Pancreas conteneva due tipi ben distinti di cellule: uno costituito da cellule acinari e l'altro fatto di cellule raggruppate in "isole" e pensò che ad ognuna di esse fosse associata una diversa funzione.



L'evidenza diretta del coinvolgimento della insulina nel controllo del metabolismo dei glucidi venne nel 1889 quando **Oskar Minkowski** e Joseph von Mering mostrarono che cani pancreatectomizzati esibivano una sindrome simile al diabete mellito dell'uomo.

Figura 1 - Storia del Diabete e dell'Insulina



Prof. Banting
Premio Nobel, 1923

Il primo paziente a ricevere "l'estratto" di pancreas prodotto dal **Prof. Banting**, fisiologo di Toronto, fu, nel 1922, un ragazzo di 14 anni che era stato ricoverato in ospedale con un livello di glucosio plasmatico di 500 mg/dl e che produceva dai 3 ai 5 litri di urina al giorno.

L'insulina fu purificata e cristallizzata da Abel dopo pochi anni dalla sua scoperta
Sanger nel 1960 ne determinò la sequenza aminoacidica

Figura 2 - Storia del Diabete e dell'Insulina

Il diabete insipido è una malattia relativamente rara ed è contraddistinto da poliuria per incapacità del rene di concentrare le urine.

Il diabete mellito, o semplicemente diabete, è causato da una carenza, assoluta o relativa, di insulina con conseguente iperglicemia (ossia aumento delle concentrazioni plasmatiche di glucosio). I sintomi dell'iperglicemia sono rappresentati dalla poliuria, con conseguente polidipsia (vale a dire sete intensa), calo ponderale e polifagia. Le complicanze acute dell'iperglicemia sono la chetoacidosi e la sindrome iperosmolare non chetotica, che possono condurre al coma, oltre a provocare, negli anni, alterazioni strutturali e funzionali di vari organi, quali occhi (retinopatia, con rischio di cecità), reni (nefropatia, con rischio di insufficienza renale), nervi (neuropatia, con rischio di impotenza *coeundi* e di ulcere podaliche che possono richiedere l'amputazione).

Il diabete, per quanto sia una malattia condizionata da fattori di tipo genetico, è fortemente correlata al comportamento alimentare dell'uomo.

La maggior parte dei pazienti è affetta da uno dei due sottotipi principali del diabete mellito:

1. Il “diabete di tipo 1” (insulino-dipendente), con esordio durante l'infanzia o l'adolescenza, è una patologia autoimmune caratterizzata da un deficit assoluto di secrezione insulinica che richiede, per la sopravvivenza, la somministrazione di insulina esogena;
2. Il “diabete di tipo 2” (non insulino-dipendente), generalmente con esordio durante l'età adulta, è caratterizzato da resistenza all'azione dell'insulina (insulino-resistenza) e da un inadeguato aumento compensatorio della secrezione insulinica. Il diabete di tipo 2 è una patologia molto diffusa nei cosiddetti paesi industrializzati.

27.2 MORFOLOGIA DEL PANCREAS

Il pancreas è una ghiandola dell'apparato digerente con funzioni esocrine ed endocrine (figura 3). Il pancreas esocrino produce il succo pancreatico (miscela di enzimi digestivi), che si riversa nel duodeno in risposta all'assunzione di cibo. Il pancreas endocrino, così chiamato perché secerne il suo contenuto nel torrente circolatorio, è costituito dalle isole di Langerhans, formate dalle seguenti popolazioni cellulari:

- cellule α (15-20%), che producono glucagone (un ormone ad azione iperglicemizzante che promuove il rilascio di glucosio dal fegato nei periodi di digiuno);
- cellule β (65-80%), che producono amilina e insulina (un ormone proteico in grado di mantenere le concentrazioni glicemiche nel loro intervallo fisiologico);
- cellule δ (3-10%), che producono somatostatina;
- cellule PP (3-5%), che producono il polipeptide pancreatico;
- cellule ε (1%), che producono grelina.

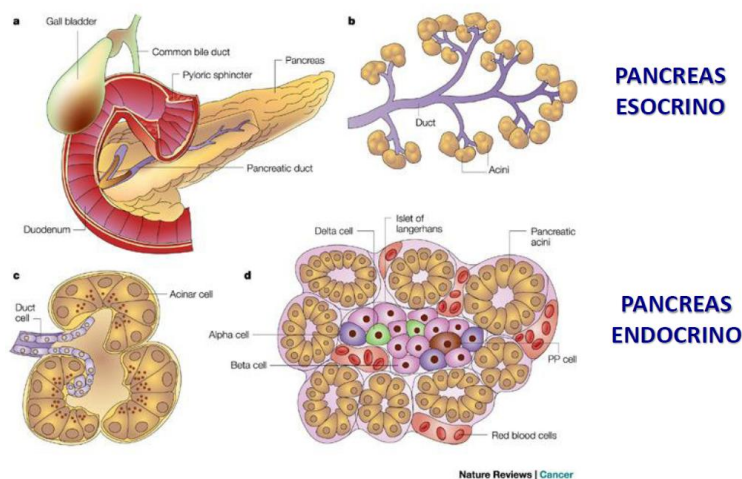


Figura 3 - Pancreas

L'attività delle cellule α e β delle isole di Langerhans, e quindi del glucagone e dell'insulina, regola la glicemia, vale a dire il valore della concentrazione di glucosio nel sangue. Il glucosio è trasportato in organi e apparati che lo utilizzano nei loro cicli metabolici e il suo tasso nel sangue, in condizioni fisiologiche, è compreso tra 65 e 110 mg/dl. In particolare, a digiuno i valori glicemici sono inferiori a 110 mg/dl (e due ore dopo un carico di 75 g di glucosio, inferiori a 140 mg/dl): il glucosio, in questa fase, può essere richiamato dai tessuti di deposito (glicogenolisi)

oppure può essere sintetizzato a partire dai lipidi o dagli aminoacidi (gluconeogenesi) oppure può essere sintetizzato tramite il processo metabolico della chetogenesi.

Questo meccanismo è innescato dall'attività del glucagone. L'insulina, invece, induce l'assorbimento post prandiale (attraverso la compartimentalizzazione del glucosio), la sintesi di glicogeno e la sintesi lipidica e proteica. Nell'assorbimento post prandiale i valori glicemici possono anche arrivare a 200-220 mg/dl, in questi casi deve corrispondere un adeguato tasso di insulina necessario per trasferire il glucosio dal torrente circolatorio ai tessuti.

Per tale ragione, l'omeostasi risulta alterata quando:

- la glicemia, a digiuno, è compresa tra 110 e 125 mg/dl;
- la glicemia, due ore dopo un carico di glucosio, è compresa tra 140 e 200 mg/dl (alterazione della tolleranza al glucosio);

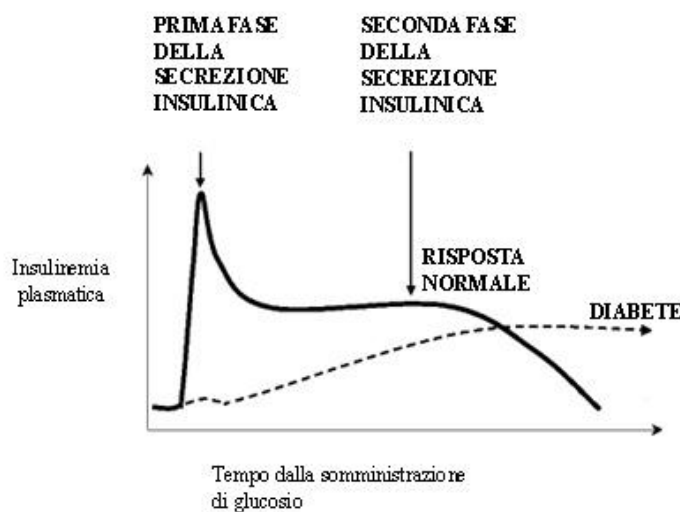


Figura 4 - Secrezione insulinica in risposta al carico endovenoso di glucosio

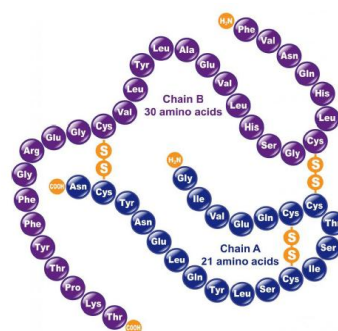
Glicemia

- È il valore della concentrazione di glucosio nel sangue (in mg/dl)
- In condizioni fisiologiche, è compresa tra 65 e 110 mg/dl
- È regolata principalmente dagli ormoni pancreatici **glucagone** e **insulina**
- Il **glucagone** promuove l' **aumento** della glicemia stimolando:
 - Glicogenolisi
 - Gluconeogenesi
 - Chetogenesi
- L'**insulina** esercita un effetto ipoglicemizzante favorendo:
 - L'ossidazione del glucosio
 - La sintesi del glicogeno
 - La sintesi lipidica
 - La sintesi proteica

Figura 5 - Glicemia

27.3. RUOLO FISIOLÓGICO DELL'INSULINA

L'insulina è un polipeptide formato da due catene: la catena A composta da 21 amminoacidi e la catena B composta da 30 amminoacidi (figura 6). Queste due catene sono legate da due ponti disolfuro (S-S) tra cisteine (Cys) di catene adiacenti. Nella catena A è presente un ulteriore ponte (S-S) intracatena. Questi ponti nel loro insieme hanno il compito di mantenere la struttura terziaria della proteina, fondamentale nell'interazione recettoriale ai tessuti (figura 6).



- **Ormone proteico** costituito da 2 catene peptidiche, **A (21 aa)** e **B (30 aa)** legate da ponti S-S tra le Cys di catene adiacenti.
- Nella catena A è presente un ulteriore ponte S-S intercatena
- Il gene dell'insulina umana codifica per una proteina di 110 aa...

Figura 6 - Insulina

La sintesi dell'insulina si articola in diverse fasi, per le quali si rinvia alla figura 7.

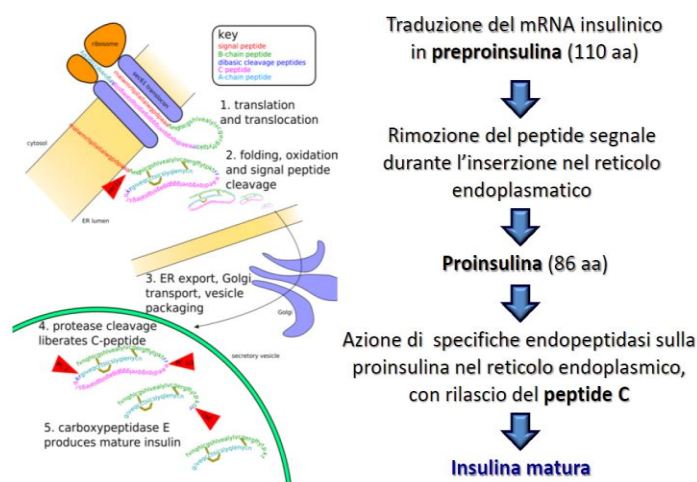


Figura 7 - Insulina: sintesi

Il gene dell'insulina umana codifica per una proteina di 110 amminoacidi, ciò significa che dall'RNA messaggero è prodotto un filamento di 110 amminoacidi chiamato preproinsulina. Un taglio proteolitico permette alla preproinsulina di inserirsi nel reticolo endoplasmatico sottoforma di proinsulina, costituita da 86 amminoacidi. L'azione di specifiche carboxipeptidasi (endopeptidasi) sulla proinsulina libera il peptide C, dando origine alle due catene A e B, legate tra loro attraverso ponti disolfuro (insulina matura a 51 amminoacidi) (figura 8).

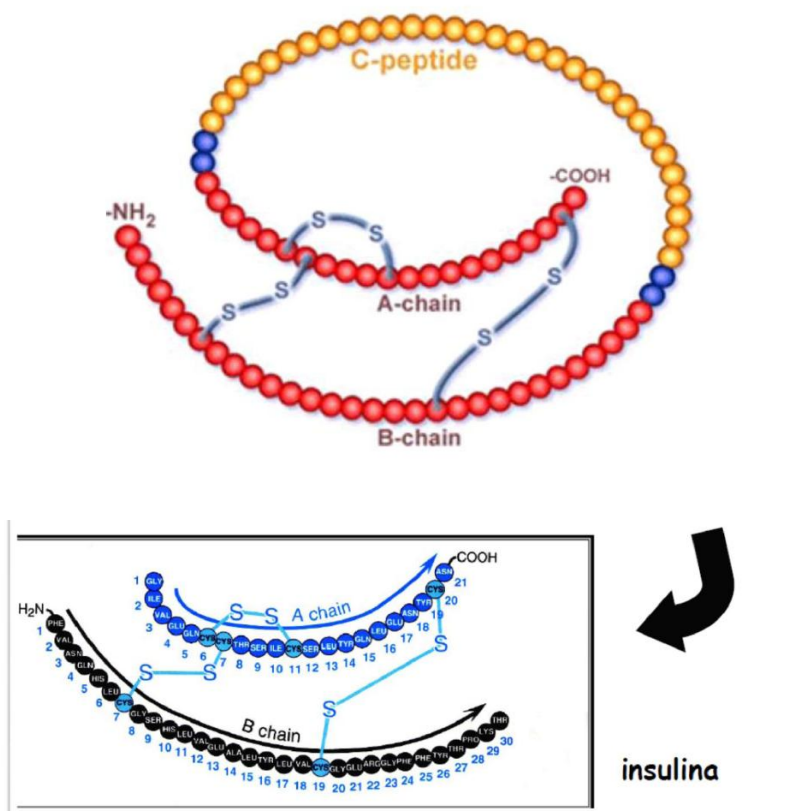


Figura 8 - Dalla proinsulina all'insulina

Il meccanismo che regola sia la quantità di insulina, sia la modalità con cui essa è rilasciata nel sangue, è basato sui livelli glicemici; mentre, la capacità dell'insulina di rimuovere il glucosio dal sangue è legata all'attivazione di alcuni trasportatori.

Il rilascio di insulina può essere, dunque, così sintetizzato (figura 9):

1. Il glucosio entra nelle cellule β del pancreas mediante il trasportatore GLUT2 ed è convertito in glucosio 6-fosfato dalla glucochinasi, innescando la glicolisi. Tale trasportatore è localizzato anche in altri tessuti (come, per esempio, il fegato, il rene e l'intestino tenue) e appartiene alla famiglia di recettori "non mediati dall'insulina", i quali partecipano al processo di *glucose sensing*, modulando la secrezione di insulina in risposta alla percezione glicemica.
2. L'aumentata produzione di ATP da parte della glicolisi porta alla chiusura dei canali di membrana del potassio ATP-dipendenti.
3. Ne consegue una depolarizzazione delle cellule β (l'interno della cellula diventa più positivo per la mancata fuoriuscita del potassio) che causa un'apertura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti.
4. L'aumento del calcio intracellulare induce il rilascio dell'insulina depositata nelle vescicole secretorie.

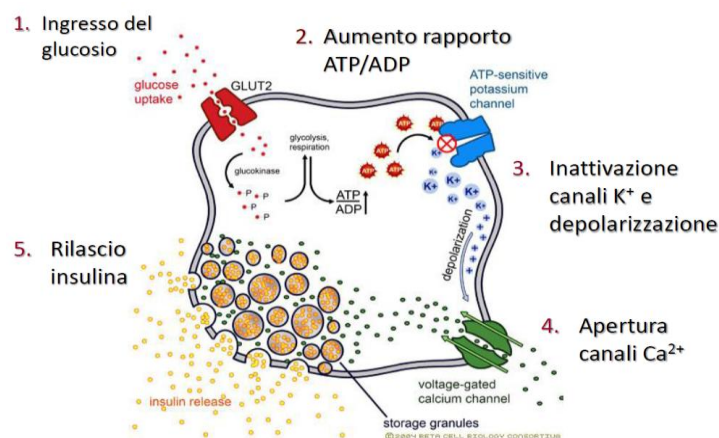


Figura 9 - Insulina: secrezioni

La produzione di insulina non è costante nel tempo, ma direttamente relazionata alla concentrazione di glucosio ematico (figura 10). Per esempio, di notte, il tasso di insulina rimane costante in quanto non si assume cibo, ma, durante un pasto, la glicemia aumenta determinando la secrezione di insulina.

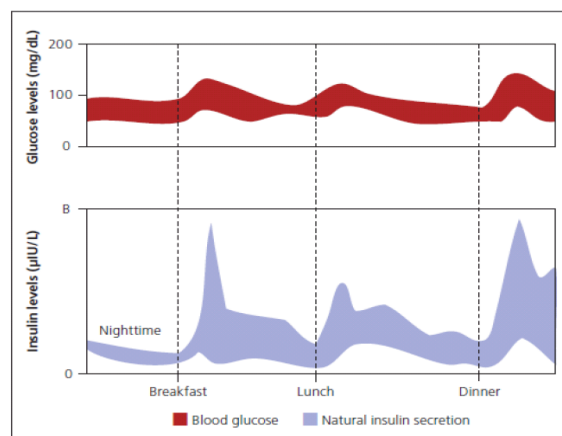


Figura 10 - Insulina: secrezioni

Le cellule β hanno tuttavia un limite alla capacità di produzione di insulina, per cui in alcuni casi questa non potrà essere direttamente proporzionale alla quantità di glucosio nel sangue, come accade quando si assume un eccesso di glucidi. Può per l'appunto verificarsi il fenomeno della desensitizzazione, in cui la cellula esposta a una concentrazione elevata di mediatore, internalizza i recettori di membrana per difendersi dall'iperstimolazione subita.

Una minore espressione di insulina nell'ambito di una condizione patologica, non influisce solo sulla glicemia, ma va ad alterare una serie di processi metabolici regolati dall'insulina stessa (figura 11).

Insulina

Effetti Cellulari

- Stimola la sintesi del glicogeno
- Stimola la sintesi dei lipidi per esterificazione degli acidi grassi
- Rilassa le pareti cellulari delle arterie, aumentando il flusso sanguigno
- Sopprime la lipolisi
- Sopprime l'autofagia
- Sopprime la gluconeogenesi
- Stimola l'assorbimento degli amminoacidi all'interno della cellula
- Sopprime la proteolisi in vari modi, per esempio stimolando la secrezione di acido cloridrico dalle cellule parietali dello stomaco, inibendo l'azione gastrina e, quindi, la produzione di pepsina
- Favorsce l'assorbimento del potassio all'interno della cellula
- Sopprime l'escrezione del sodio da parte dei reni

Figura 11 - Insulina: effetti cellulari

L'insulina espleta la sua azione tramite il legame a un recettore di membrana associato a una attività tirosin-chinasica. I recettori dell'insulina sono strutturati così come è schematizzato nella figura 12.

- **Recettore ad attività tirosin-chinasica intrinseca**
- Attivo in forma dimerica
- Ogni monomero è costituito da 2 **subunità: α e β** , tenute insieme da ponti disolfuro
- La subunità α riconosce l'insulina
- La subunità β ha attività tirosin-chinasica

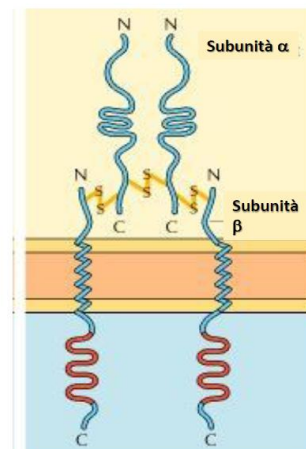


Figura 12 - Insulina: recettore

L'ormone si lega al recettore provocandone la dimerizzazione e fosforilazione, a cui segue la migrazione di proteine fosforilate nel nucleo, dove attivano processi di trascrizione e traduzione del DNA (figure 13 e 14).

Attivazione

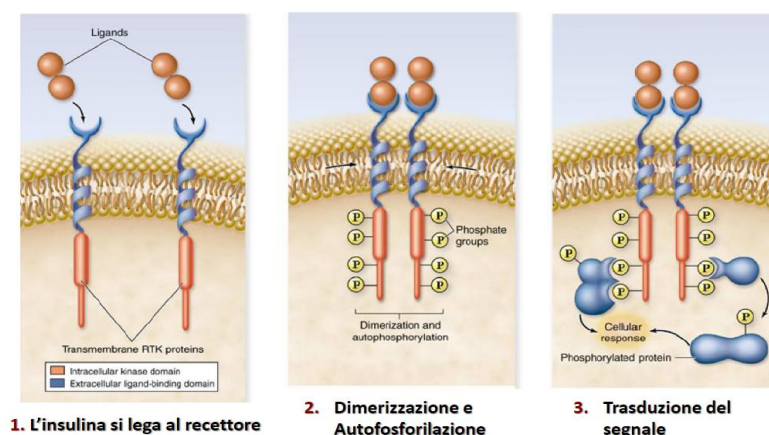


Figura 13 - Insulina: recettore

Trasduzione del Segnale

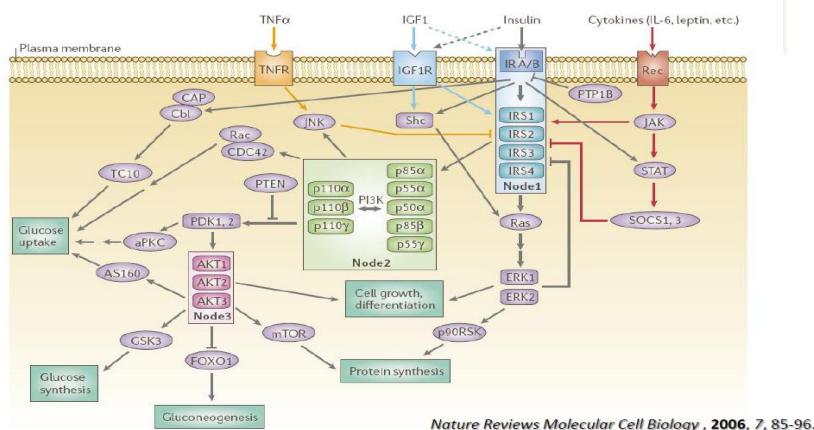


Figura 14 - Insulina: attivazione dei processi metabolici specifici

Questa attivazione recettoriale porta ai seguenti effetti metabolici:

- effetti rapidi, come la traslocazione dai siti intracellulari verso la membrana cellulare, del trasportatore del glucosio **GLUT-4** nel muscolo e nel tessuto adiposo (tessuti che espongono GLUT-2 e denotano sensibilità anche alla sola glicemia in assenza di insulina), e l'aumento di captazione di amminoacidi e di potassio (figura 15);
- effetti intermedi, come la stimolazione della sintesi proteica, tramite l'attivazione della chinasi mTOR, l'attivazione di enzimi coinvolti nella via glicolitica (esochinasi) e della sintesi del glicogeno (glicogeno sintasi chinasi 3 – GSK3) e l'inibizione di enzimi coinvolti nella gluconeogenesi (PEPCK). È importante ricordare che la gluconeogenesi è un processo attraverso cui il fegato ricava glucosio sintetizzandolo dai componenti degli altri tessuti, quali glicerolo, lattato e amminoacidi;
- effetti tardivi, come l'aumento dell'espressione di enzimi lipogenetici.

L'insulina stimola il trasportatore di glucosio GLUT-4 nelle cellule muscolari, adipose ed epatiche

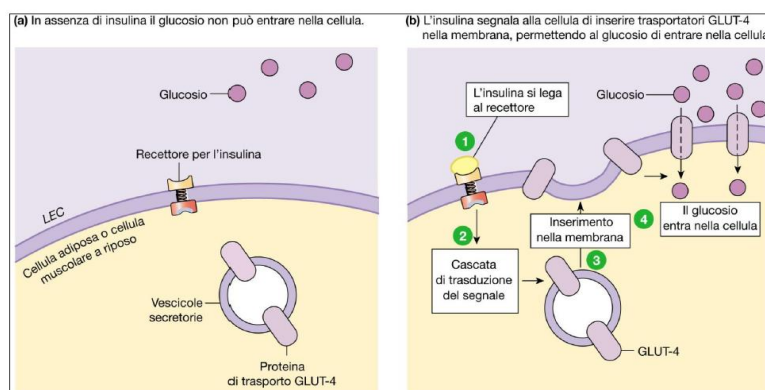


Figura 15 - Insulina: effetti metabolici rapidi

Da un punto di vista fisiologico, a livello adipocitario l'insulina favorisce la lipogenesi e inibisce la lipolisi attraverso l'inibizione della lipasi ormono-sensibile. Questi effetti si esplicano a digiuno ma ancor più nel periodo post prandiale allorquando si verifica un rapido aumento dell'insulinemia in risposta al pasto.

A livello epatico, invece, l'insulina stimola l'utilizzazione del glucosio attraverso la formazione di glicogeno (attivando l'enzima glicogenosintetasi) e l'ossidazione (attivando l'esochinasi e la piruvico deidrogenasi). Inoltre, l'insulina inibisce la gluconeogenesi e la glicogenolisi. Attraverso questi due meccanismi, l'insulina regola la produzione di glucosio da parte del fegato, produzione che viene soppressa nel periodo post prandiale per l'aumento dei livelli di insulina.

Infine, a livello del muscolo scheletrico, l'insulina stimola la captazione del glucosio sia a digiuno, sia, soprattutto, nello stato post prandiale, quando, per effetto dell'iperinsulinemia, incrementa anche di 10 volte la quantità di glucosio rispetto al valore basale. Una volta entrato nella cellula, il glucosio può andare incontro a ossidazione con produzione di ATP necessario alla contrazione muscolare oppure può essere indirizzato verso il deposito sotto forma di glicogeno (figura 16).

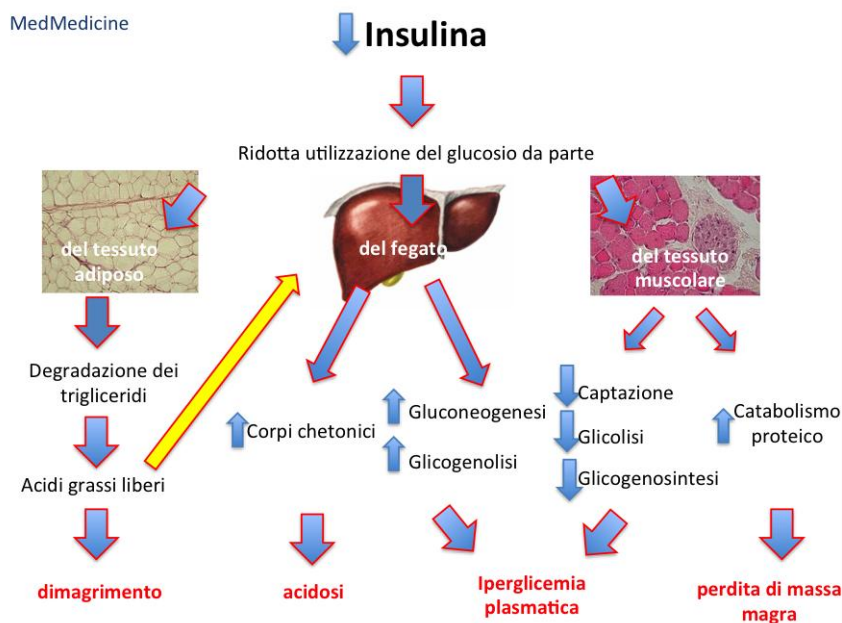


Figura 16 - Abbassamenti dei livelli di insulina

27.4 IL DIABETE MELLITO

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce il diabete come un insieme di disturbi metabolici caratterizzati da iperglicemia cronica e alterazioni del metabolismo glucidico, lipidico e proteico. L'eziologia e le basi fisiopatologiche che portano all'iperglicemia sono, tuttavia, marcatamente differenti tra le diverse forme di diabete, dettando così anche differenti strategie di diagnosi, screening, trattamento e prevenzione. L'iperglicemia, infatti, può essere provocata da un difetto della produzione di insulina, da un difetto dell'azione dell'insulina o da entrambi.

Il diabete è stato a lungo classificato in base al modo in cui era trattato, in particolare si distingueva in diabete insulino dipendente o non insulino dipendente. Attualmente, la classificazione del diabete adottata dall'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS) è basata, invece, su criteri eziologici e riconosce quattro classi cliniche (figura 17).

- **Diabete di tipo 1** (in passato definito diabete insulino-dipendente, IDDM) risultante dalla distruzione delle cellule pancreatiche deputate alla produzione dell'insulina (cellule β), su base autoimmune o idiopatica. Questa tipologia di diabete è caratterizzata, quindi, da deficit insulinico assoluto.
- **Diabete di tipo 2** (in passato definito diabete non insulino-dipendente, NIDDM), risultante da un deficit parziale di produzione dell'insulina che si aggrava nel tempo oppure da una condizione di insulino-resistenza (desensitizzazione delle membrane che esprimono meno recettori) più o meno severa, su base multifattoriale.
- **Diabete gestazionale**, risultante da difetti funzionali simili a quelli del diabete di tipo 2. Questa tipologia di diabete si manifesta, o è diagnosticato, durante la gravidanza, per poi regredire dopo il parto e ripresentarsi, spesso, a distanza di anni con le caratteristiche del diabete di tipo 2.
- **Altre tipologie di diabete**, come per esempio il diabete monogenico o il diabete secondario.

Diabete Tipo 1	Caratterizzato da deficit insulinico assoluto per la distruzione delle β -cellule pancreatiche, su base autoimmune o idiopatica
Diabete Tipo 2	Caratterizzato da un grado variabile di insulino-resistenza a cui si associa un progressivo deficit di secrezione dell'insulina
Diabete gestazionale	Forma di diabete che compare, o viene diagnosticato per la prima volta, durante la gravidanza
Altri tipi specifici	Diabete monogenico (MODY); diabete secondario (malattie del pancreas esocrino, endocrinopatie, forme iatrogene)

Figura 17 - Classificazione del diabete mellito

La sintomatologia del diabete mellito è caratterizzata da polifagia, polidipsia e poliuria a cui si associano gravi complicanze a lungo termine, come le disfunzioni e le insufficienze a carico di diversi organi, in particolare del rene (nefropatia diabetica), l'occhio (retinopatia diabetica), dei nervi (neuropatia diabetica) e del sistema cardiocircolatorio (infarto del miocardio, ictus cerebrale, arteriopatia degli arti inferiori) (figura 18).

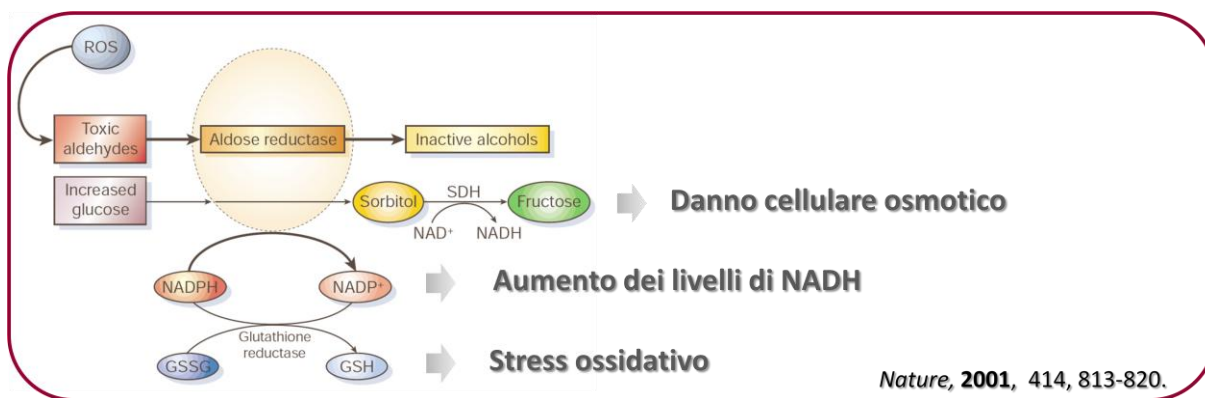


Figura 18 - Complicanze del diabete mellito: danni cellulari e stress ossidativo

L'incidenza mondiale di questa patologia, come dimostrato da diverse evidenze scientifiche, è in continua crescita (figura 19).

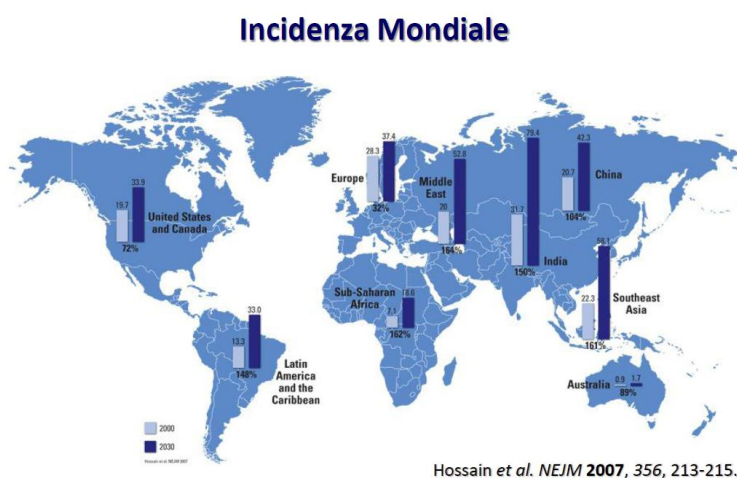


Figura 19 - Diabete mellito: incidenza mondiale

Il diabete di tipo 1 è relativamente raro. In termini generali, in Italia il diabete di tipo 1 colpisce circa 3-5 soggetti ogni mille abitanti.

Diabete Mellito di tipo 1 (insulino-dipendente)

- Incidenza: 10%
- Dovuto ad una mancanza di insulina per perdita delle cellule β del pancreas (di origine autoimmune od ideopatica)

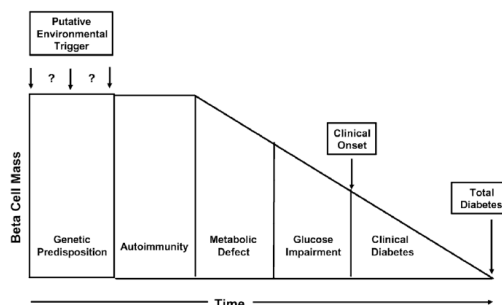


Figura 20 - Diabete mellito: classificazione

Il diabete di tipo 2 rappresenta il 90% di tutti i casi di diabete e la sua incidenza è in costante aumento.

Questo tipo di diabete ha un'origine multifattoriale e tra le sue cause spiccano:

- lo stile di vita (obesità e condizioni di sedentarietà, e per questo definito anche diabete di tipo alimentare);
- l'età;
- i fattori genetici.

PER SAPERNE DI PIÙ Fattori genetici del diabete di tipo 2

Tra le cause che inducono il diabete di tipo 2 vi sono anche i fattori genetici. Tuttavia, non è stato ancora individuato uno specifico gene responsabile dell'insulino-resistenza, sebbene siano state rilevate mutazioni a carico di diversi geni, come per esempio il gene dei trasportatori del glucosio, il gene del recettore dell'insulina, il gene dell'insulina, il gene del DNA mitocondriale, il gene della leptina e il gene del fattore di necrosi tumorale- α .

Diabete Mellito di tipo 2 (non insulino-dipendente)

- Incidenza: 90%
- Causato dalla resistenza (insensibilità) all'azione dell'insulina
- Origine multifattoriale

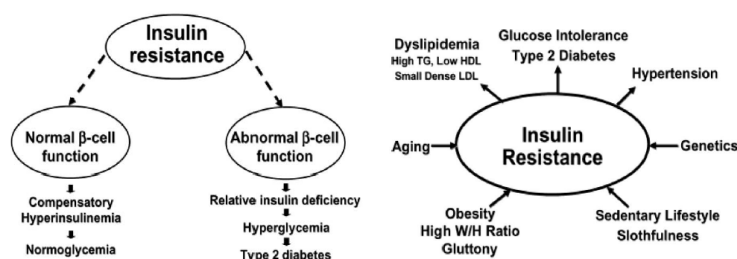


Figura 21 - Diabete mellito: classificazione

In questa forma di diabete, l'iperglicemia è la risultante di una insulino-resistenza a cui si associa una insufficiente capacità delle cellule β del pancreas di compensare questo difetto con un incremento della produzione di insulina (deficit di secrezione). Infatti, a differenza del diabete di tipo 1, non c'è una carenza assoluta di insulina fin dall'esordio. Il pancreas, inizialmente, reagisce all'insulino-resistenza aumentando la sintesi di insulina. Dopo un intervallo di tempo variabile, questo meccanismo di compenso non è più sufficiente e anche la sintesi insulinica diminuisce.

L'insulino-resistenza è dovuta a diversi fattori, tra cui si segnalano i seguenti:

- dislipidemia
- intolleranza al glucosio
- ipertensione correlata all'età
- obesità
- sedentarietà

È interessante sottolineare la relazione tra l'insulino-resistenza e l'obesità viscerale. Nell'obesità viscerale, il tessuto adiposo costituisce uno stato di infiammazione cronica a bassa intensità che produce una serie di sostanze (leptina, TNF- α , acidi grassi liberi, resistina, adiponectina), le quali concorrono allo sviluppo dell'insulino-resistenza. Rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo, il grasso viscerale è più dannoso di quello periferico in quanto possiede una maggiore sensibilità agli stimoli lipolitici, una maggiore vascolarizzazione e un maggiore rilascio di adipochine e di citochine. La mobilitazione degli acidi grassi dai depositi viscerali e l'aumentata produzione di citochine pro infiammatorie, aumentano la resistenza all'insulina, danneggiano le cellule β e modificano le lipoproteine in senso aterogeno.



OBESITÀ VISCERALE

Circonferenza addome: >88 cm per le donne; >102 cm per gli uomini.

L'obesità viscerale

- ha effetti negativi sul metabolismo
- incrementa il rischio per l'apparato cardiovascolare

IL RUOLO DEL GRASSO VISCERALE

- ◆ Le cellule adipose in eccesso nell'addome liberano nel sangue acidi grassi liberi. Quanto più è abbondante il grasso addominale, tanto maggiore è la liberazione di acidi grassi liberi.
- ◆ Gli acidi grassi liberi in eccesso si "mettono in concorrenza" con il glucosio e vengono utilizzati al suo posto dai muscoli, per cui si verifica un aumento della glicemia con conseguente risposta da parte del pancreas che aumenta la sintesi di insulina.
- ◆ L'eccesso di grasso viscerale libera acidi grassi che attraverso la circolazione portale raggiungono il fegato, che produce un eccesso di lipoproteine ricche in trigliceridi.
- ◆ L'eccesso di cellule adipose nell'addome può favorire l'insorgenza di ipertensione. Aumenterebbe l'effetto dell'adrenalina sui piccoli vasi, che quindi risultano più ristretti e diminuirebbe l'eliminazione di sodio da parte dei reni.
- ◆ L'eccesso di grasso viscerale favorisce la sintesi di mediatori dell'infiammazione come l'interleuchina-6 e il *Tumor Necrosis Factor* - TNF α ed è associato a un incremento della proteina C-reattiva, un marcatore fondamentale di infiammazione subclinica e un predittore di infarto del miocardio.

Figura 22 - Obesità viscerale

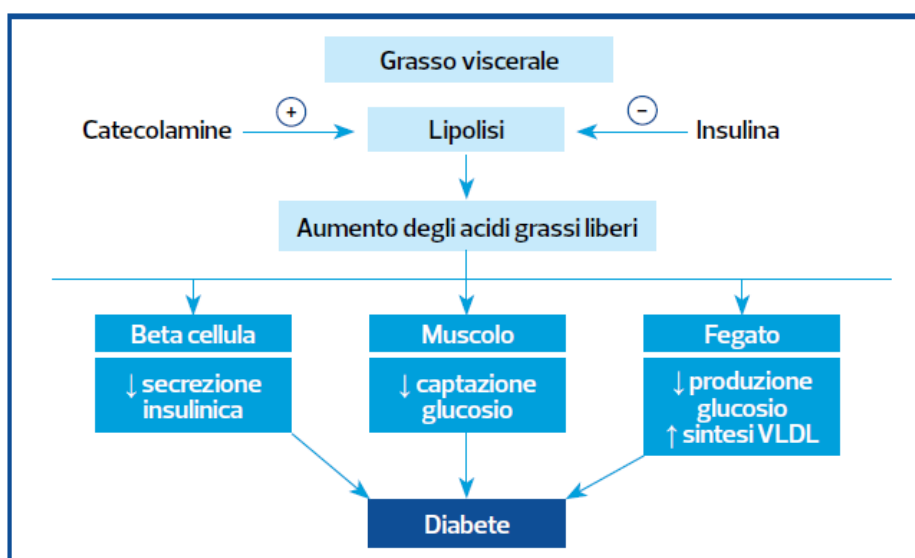
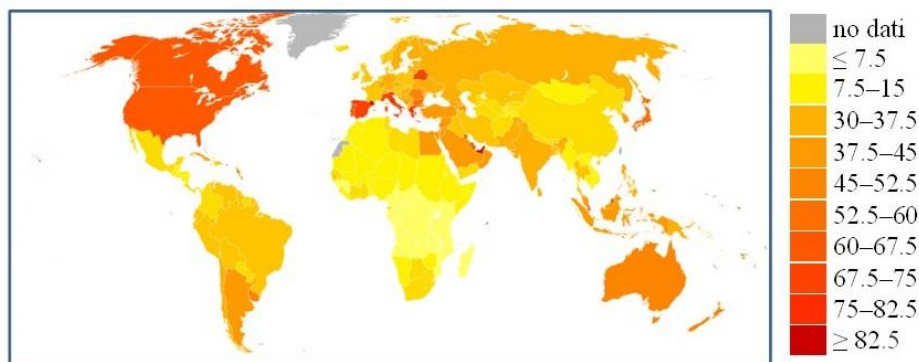
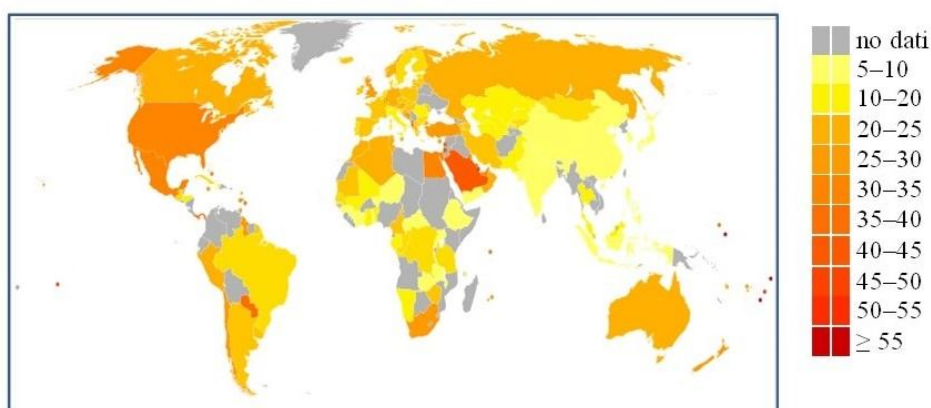


Figura 23 - Meccanismi e conseguenze della lipotossicità



Circa 280 milioni di persone in tutto il mondo soffrono di diabete; si prevede che aumenteranno a circa 400 milioni nel 2030.

Figura 24 - Prevalenza del diabete nel mondo nel 2010 (per 1000 abitanti)



La distribuzione spaziale e temporale del DM tipo 2 nelle diverse aree geografiche è perfettamente sovrapponibile all'andamento del sovrappeso e dell'obesità.

Figura 25 - Prevalenza dell'obesità nel mondo nel 2010 (per 100 abitanti).

Il diabete di tipo 2, a differenza del diabete di tipo 1 (per il quale l'unica terapia possibile è quella insulinica), può essere trattato, almeno inizialmente, con un cambiamento dello stile di vita mirate al controllo dell'eccesso ponderale e al miglioramento dell'insulino-sensibilità. In particolare, possono avere effetti significativi l'aumento dell'esercizio fisico e una dieta finalizzata alla riduzione dell'introito di energia e dei grassi. Se tramite queste misure non si raggiunge un adeguato compenso glicemico, può rendersi necessaria la somministrazione di farmaci, soprattutto gli ipoglicemizzanti orali, in associazione, con l'avanzare della malattia, all'insulina a causa del progressivo declino della funzione β cellulare.

Caratteristiche differenziali del diabete tipo 1 e tipo 2

	Tipo 1	Tipo 2
Prevalenza	circa 0,3% della popolazione	circa 5% della popolazione
Sintomatologia	sempre presente qualche volta a esordio acuto	può essere modesta o assente
Tendenza alla chetosi	presente	assente
Peso	generalmente normale	generalmente elevato
Età di insorgenza	più frequente sotto i 30 anni	più frequente dopo i 40 anni
Complicanze croniche	mai presenti all'esordio	qualche volta presenti già all'esordio
Secrezione B cellulare	molto scarsa	presente
Autoimmunità	presente	assente
Trattamento	sempre necessaria la terapia sostitutiva con insulina	solo stile di vita, farmaci orali, analoghi GLp-1, insulina

Figura 26 - Differenze diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2

27.5 TERAPIA DEL DIABETE

La cura del diabete ha come obiettivo la riduzione della glicemia.

Oltre alle già citate modifiche dello stile di vita, le principali classi di farmaci utilizzate per la cura del diabete sono le seguenti:

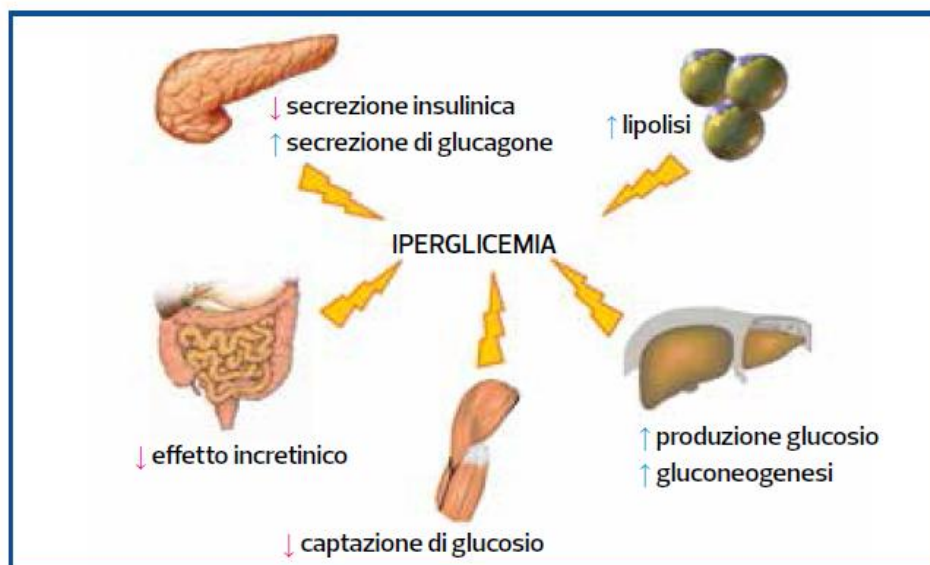
- a) **insulina e analoghi**
 - b) **solfoniluree e glinidi**
 - c) **farmaci attivi sul sistema incretinico**
 - d) **biguanidi**
 - e) **tiazolidindioni**
 - f) **inibitori α -glucosidasi**
- } Ipoglicemizzanti orali

I farmaci che appartengono a queste classi agiscono utilizzando meccanismi molto differenti tra loro. In particolare, la classe dell'insulina e analoghi agisce in modo da correggere la deficienza dell'insulina endogena. Quella delle solfoniluree e glinidi stimola la secrezione di insulina (insulino-stimolanti); i farmaci attivi sul sistema incretinico sono peptidi che regolano il metabolismo glicidico; i biguanidi e i tiazolidindioni aumentano la risposta all'insulina endogena (insulino-sensibilizzanti); infine, gli inibitori α -glucosidasi riducono l'assorbimento intestinale dei carboidrati (figura 27).

È importante sottolineare che nei pazienti che soffrono di diabete di tipo 1 le strategie nutrizionali e comportamentali per la prevenzione dei fenomeni di ipoglicemia, sono fondamentali, poiché anche la singola trasgressione alimentare può risultare addirittura fatale.

Modifiche dello stile di vita**Trattamento farmacologico**

	Correzione deficienza di insulina	Stimolazione della secrezione di insulina	Diminuzione produzione glucosio epatico	Aumento utilizzo glucosio	Riduzione assorbimento carboidrati
Insulina ed analoghi					
Solfoniluree e glinidi					
Farmaci attivi sul sistema incretinico					
Biguanidi					
Tiazolidindioni					
Inibitori α -glucosidasi					

Figura 27 - Trattamento del diabete mellito*Figura 28 - Patogenesi del diabete di tipo 2*

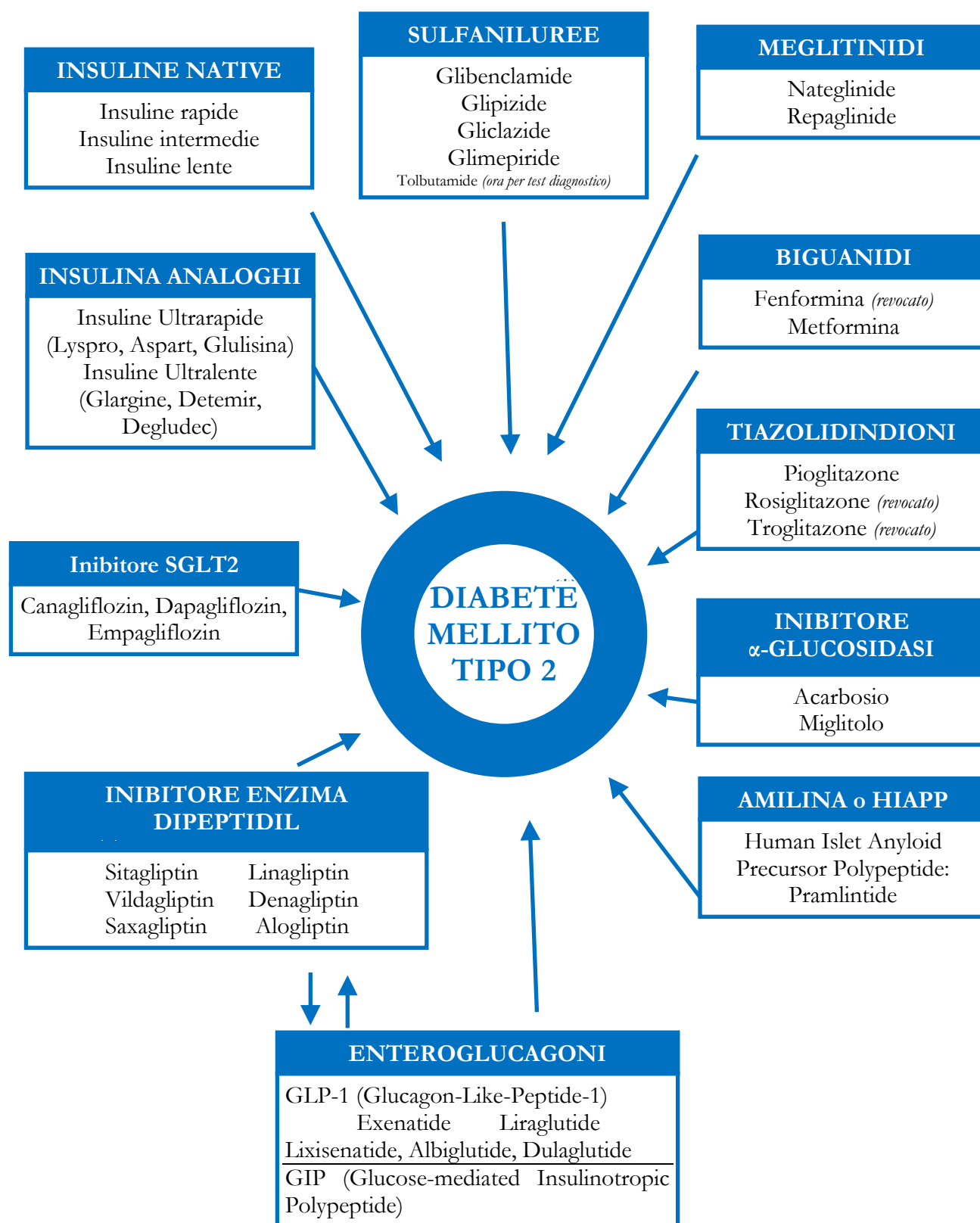


Figura 29 - Panoramica generale delle classi di farmaci utilizzati nel trattamento del diabete

a) Insulina e analoghi

Il trattamento farmacologico del diabete con insulina esogena (o con i suoi analoghi) consiste nel somministrare insulina al paziente che non ha la possibilità di produrla.

Gli effetti dell'insulina sono imputabili al legame che essa instaura con recettori specifici di membrana, ubiquitari e appartenenti alla superfamiglia dei recettori ad attività tirosin-chinasica intrinseca. Tali recettori sono eterodimeri costituiti dall'assemblaggio di due subunità α (tenute insieme da ponti disolfuro) e due subunità β . Queste ultime sono legate, a loro volta, alle subunità α tramite altri ponti disolfuro. Le subunità α , interamente extracellulari, costituiscono il sito di riconoscimento; quelle β , transmembranarie, contengono una tirosinchinasi. L'attivazione del recettore è conseguente al legame dell'insulina alla subunità α . Tale legame, inducendo una modifica conformazionale delle subunità β , causa la fosforilazione dei residui tirosinici, nonché l'attività della tirosinchinasi.

La molteplicità degli effettori giustifica l'eterogenicità della risposta insulinica e fornisce una base razionale per spiegare la diversità tissutale di tali risposte (figura 30).

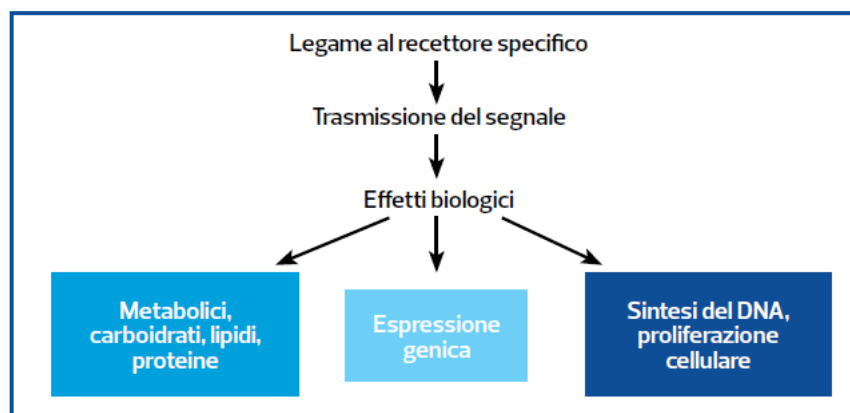
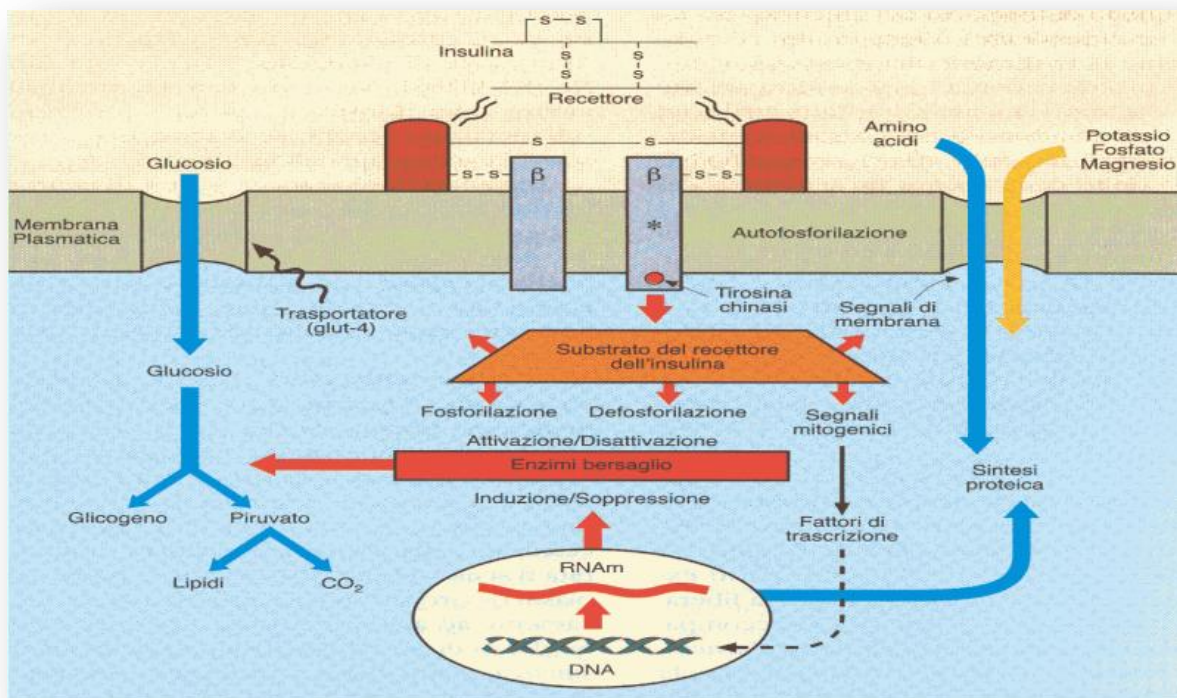


Figura 30 - Meccanismo d'azione dell'insulina

La terapia insulinica, essendo cronica, pone diversi problemi di *compliance* che sono correlati alla difficoltà di ottenere forme farmaceutiche diverse da quelle iniettive (la terapia insulinica è, infatti, somministrata soprattutto per via sottocutanea, e, solo nei casi di crisi iperglicemiche, per via endovenosa), anche a causa della natura peptidica dell'insulina (figura 31).

Tutte le preparazioni a base di insulina sono somministrate quasi esclusivamente per **via sottocutanea**, tramite:

- **Siringhe usa e getta**
- **Penne da insulina** (disponibili anche **penne a memoria** e **penne dotate di glucometri digitali**)
- **Apparecchi per infusione continua sottocutanea** (per insuline ultrarapide)

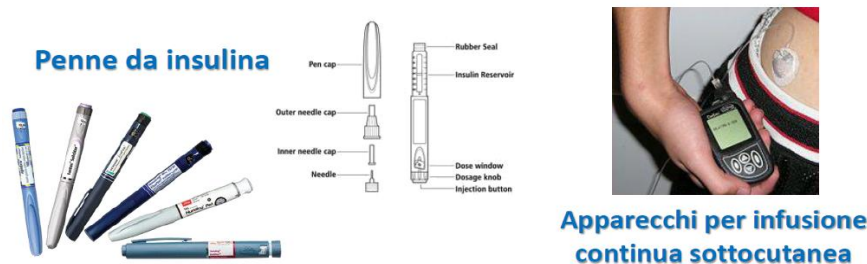


Figura 31 - Terapia insulinica: vie di somministrazione

Nel 2006 è stata commercializzata la prima insulina inalatoria, la Exubera, la quale, presentando scarsi vantaggi e numerose riserve sulla sicurezza rispetto alle insuline convenzionali, è stata ritirata dal commercio due anni dopo (figura 32).



Figura 32 - Exubera (insulina inalatoria)

La scelta di quale tipo di insulina utilizzare può essere stabilita solo dopo aver effettuato una curva di carico da glucosio. In altre parole, un ipotetico paziente, per conoscere l'insulina più efficace per la sua patologia, deve sottoporsi, dopo aver assunto un'elevata quota di glucosio, al monitoraggio della glicemia. Se ha un picco glicemico altissimo che si regolarizza in un secondo momento, non è possibile utilizzare un'insulina a insorgenza lenta, perché il picco glicemico troppo elevato avrà già causato dei danni. Se, invece, il picco glicemico è molto elevato, è necessario somministrare un'insulina ultrarapida per normalizzare il picco. Se, infine, non si ha un picco glicemico troppo elevato in principio, ma i valori di glicemia restano elevati nel tempo, è conveniente somministrare un'insulina normale o lenta.

Per lungo tempo l'insulina è stata estratta dal pancreas porcino e da quello bovino (insulina nativa di origine estrattiva) (figura 25): questo tipo di insuline differiscono da quella umana rispettivamente per un solo e per tre residui amminioacidici (figura 26).

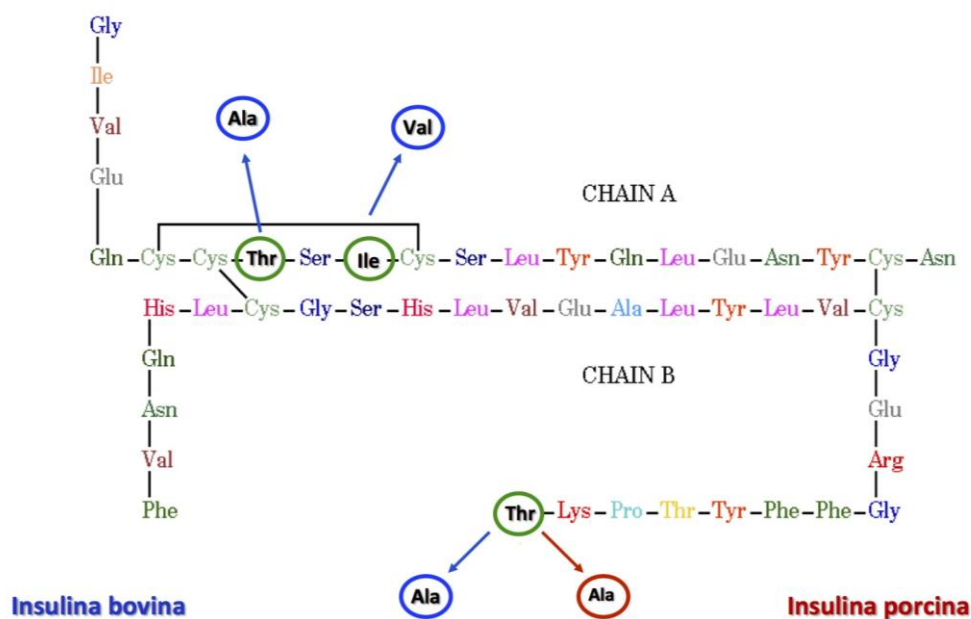


Figura 33 - Insuline di origine animale

Specie	Catena A			Catena B
	Pos. 8	Pos. 9	Pos. 10	Pos. 30
Bue	Ala	Ser	Val	Ala
Pecora	Ala	Gly	Val	Ala
Cavallo	Thr	Gly	Ile	Ala
Maiale	Thr	Ser	Ile	Ala
Coniglio	Thr	Ser	Ile	Thr
Uomo	Thr	Ser	Ile	Thr

Variazioni di struttura

- La sostituzione degli NH_2 basici (mediante acetilazione, carbammilazione o metilazione) non influenza l'attività.
- La sostituzione dei gruppi acidi (acetilazione di OH fenolici o esterificazione di COOH) porta ad inattivazione.
- La riduzione dei legami S-S porta a inattivazione reversibile per la possibilità di riformare il ponte disolfuro mediante ossidazione (Insuline ibride).
- Le proprietà immunologiche risiedono nella catena A.

Figura 34 - Tipologie di insuline animali e variazioni di struttura

L'insulina porcina o bovina, pur essendo simile a quella umana, non ha un'omologia piena dal punto di vista strutturale, ma solo da un punto di vista funzionale. L'impiego di questo tipo di insuline è stato, quindi, abbandonato poiché richiedevano l'assunzione di altre sostanze a causa delle reazioni avverse di origine immunologica.

L'insulina di origine umana ha un'emivita, dopo l'assunzione per via endovenosa, compresa in un intervallo tra i quattro e sei minuti (tale brevità è adducibile alla *clearance* tissutale). A causa di questo profilo farmacocinetico, con la somministrazione di questo tipo di insulina, si ottiene un'azione ipoglicemizzante transitoria, per cui essa può facilmente controllare l'iperglicemia post prandiale, ma non risulta adeguata nel controllo della glicemia tra i pasti.

Attualmente, l'insulina di origine umana, essendo stata scoperta la sua sequenza amminoacidica, è realizzata in modo sintetico, utilizzando tecnologie del DNA ricombinante (figura 35).

- Consiste nella somministrazione quotidiana di insulina
- Utilizzata nel trattamento del DM di tipo 1 e, in fase tardiva, anche in quello di tipo 2

Fonti naturali

Pancreas porcini o bovini, ora con elevato grado di purezza (es. Iletin®, Lilly)

Fonti biosintetiche: tecnologia del DNA ricombinante

Produzione di insulina umana

Produzione di analoghi delle insuline

Figura 35 - Trattamento del diabete mellito: terapia insulinica

Le insuline di origine biotecnologica sono sintetizzate trasferendo un opportuno spezzone di DNA nell'E. coli, tale da permettere al microrganismo di dirigere la sintesi e tradurre gli mRNA per la produzione di insulina (figure 36 e 37).

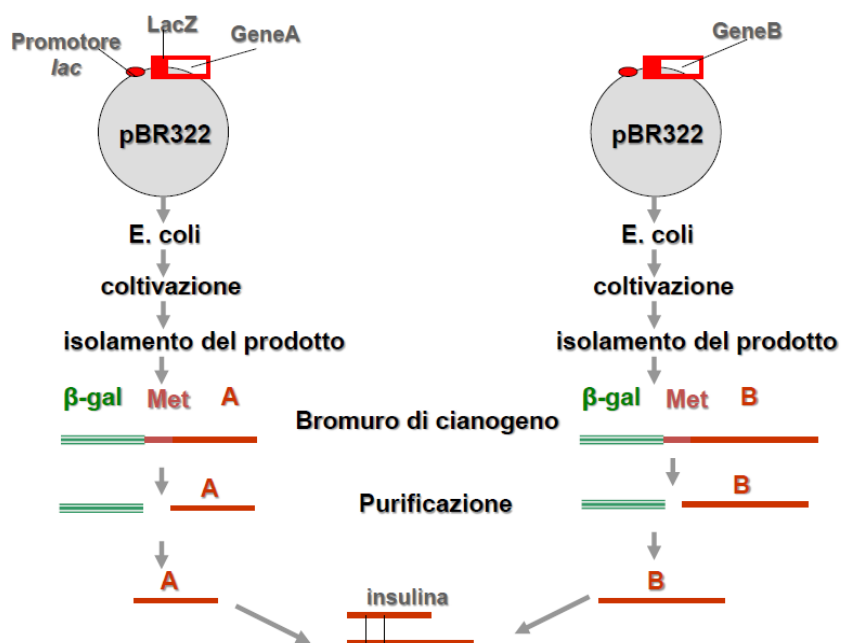
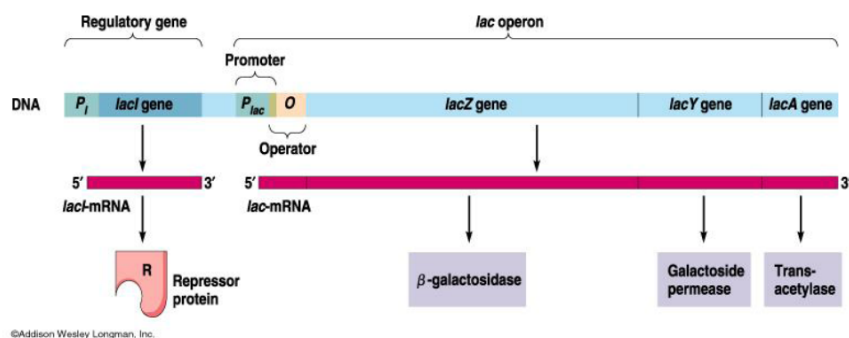


Figura 36 - Insulina di origine biotecnologica: produzione

Nelle cellule batteriche per dirigere la sintesi si usa il **promotore lac** (che si attiva solo se nel mezzo di coltura è presente galattosio o IPTG)



VANTAGGI



1. Espressione del gene efficace e controllata
2. β -galattosidasi: protezione del peptide dalle proteasi

Figura 37 - Insulina di origine biotecnologica: produzione

La terapia insulinica è finalizzata ad avere un valore costante di glicemia in relazione alle attività, alle capacità di assorbimento e alle abitudini del paziente.

Da un punto di vista farmacocinetico, l'obiettivo è mantenere costanti le concentrazioni insuliniche e questo obiettivo può essere realizzato grazie alla spiccata tendenza dell'ormone a cristallizzare. Infatti, agendo sulle soluzioni nelle quali l'insulina viene disciolta – vale a dire il tipo di tampone (fosfato o acetato), il pH, la presenza e la concentrazione di ioni zinco e la protamina – è possibile ottenere cristalli di dimensioni e grado di complessazione crescenti. Al momento dell'iniezione sottocutanea, i cristalli si disciolgono più o meno rapidamente a seconda della complessazione, rilasciando l'insulina attiva in circolo.

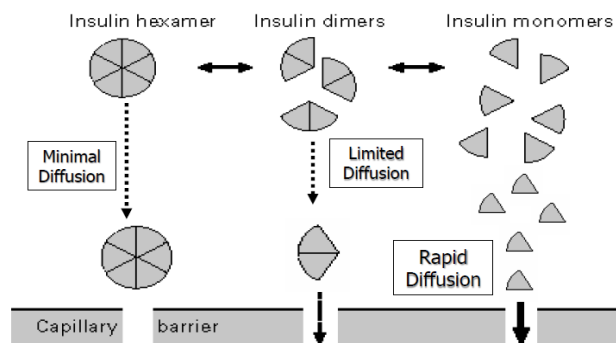
Le insuline presenti in commercio si dividono a seconda della durata d'azione in:

1. insulina rapida o regolare
2. insulina ultrarapida
3. insulina ad azione intermedia
4. insulina ultralenta

È doveroso aggiungere che alcune insuline in commercio sono miscele di diverse insuline capaci di evocare sia effetti rapidi sia ritardati. Esistono anche poi gli analoghi dell'insulina che sono caratterizzati dalla capacità di formare aggregati attraverso la sostituzione o la rimozione di amminoacidi della parte C-terminale della catena B.

Per ragioni terapeutiche può essere necessario rendere l'insulina meno attiva per non far abbassare troppo i valori di glicemia. Quando l'insulina presente nel sangue è inattiva, essa non è in forma monomerica, ma dimerica o esamerica. Perciò, per rendere l'insulina meno attiva, è possibile incentivare la formazione di dimeri oppure di esameri. I dimeri si aggregano in esameri in presenza dello ione zinco, mentre solo monomeri e dimeri hanno la capacità di diffondere rapidamente nel sangue (figure 38 e 39).

Implicazioni Cliniche



- **Solo monomeri e dimeri diffondono rapidamente nel sangue**
- L'assorbimento di preparazioni contenenti alte conc. di esameri è lento

Figura 38 - Insulina: caratteristiche chimiche

- **Carica netta negativa a pH neutro ($P_i = 5.3$)**
- Struttura globulare compatta, con *core* idrofobico e superficie polare
- Tende spontaneamente a formare dimeri (attraverso legami a H tra le porzioni C-terminali delle catene B)
- I dimeri aggregano in esameri in presenza di ioni Zn^{2+}

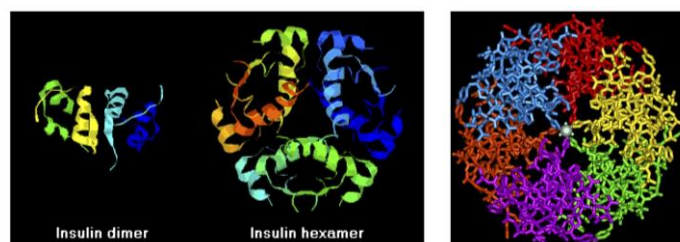


Figura 39 - Insulina: caratteristiche chimiche

L'**insulina rapida** o **regolare** ha un'insorgenza d'azione tra i trenta e i quarantacinque minuti (figura 40). Il picco ipoglicemico si raggiunge, invece, tra le due e le quattro ore, mentre la durata può variare da cinque a otto ore. Questo tipo di farmaco deve essere somministrato un'ora prima del pasto ed è la più stabile tra le forme di insulina in commercio.

Humulin R®, Novolin R®, Velosulin R®

- **Insulina umana stabilizzata con zinco e conservanti fenolici**
- Forma una soluzione chiara ed incolore
- Azione farmacologica:
 - **insorgenza: 30-45 min**
 - **picco: 2-4 h**
 - **durata: 5-8 h**
- Solitamente assunta immediatamente prima dei pasti principali
- È la più stabile tra le forme di insulina in commercio (è opportuna la refrigerazione ed il controllo dello stato fisico della soluzione)

Figura 40 - Insulina regolare (rapida)

L'**insulina ultrarapida** è caratterizzata da un'insorgenza d'azione pari a dieci minuti (figura 41); il picco ipoglicemico è raggiunto dopo un'ora e la durata d'azione è pari a tre ore. In questo tipo di insulina c'è un'inversione di due residui amminoacidici rispetto alla catena B dell'insulina endogena. La sostituzione di un amminoacido con un altro fa variare la conformazione della proteina e dà una maggiore o minore affinità al recettore tirosinchinasico, avviando la fosforilazione di determinate proteine e la traslocazione di GLUT4 dal citosol alla membrana che determina l'ingresso di glucosio. In particolare, questo è realizzato grazie allo spostamento di una prolina, un amminoacido strutturante: il cambio di posizione, cambia di riflesso la posizione spaziale di una tirosina che le è accanto. Questo riorientamento della tirosina fa sì che l'interazione sul recettore sia migliore e l'attività, dovuta alla traslocazione del GLUT4 in membrana, insorga prima. Un'insulina con questa conformazione ha una scarsa tendenza a formare dimeri e tetrameri, e prende il nome di Lispro, per l'inversione di lisina e prolina.

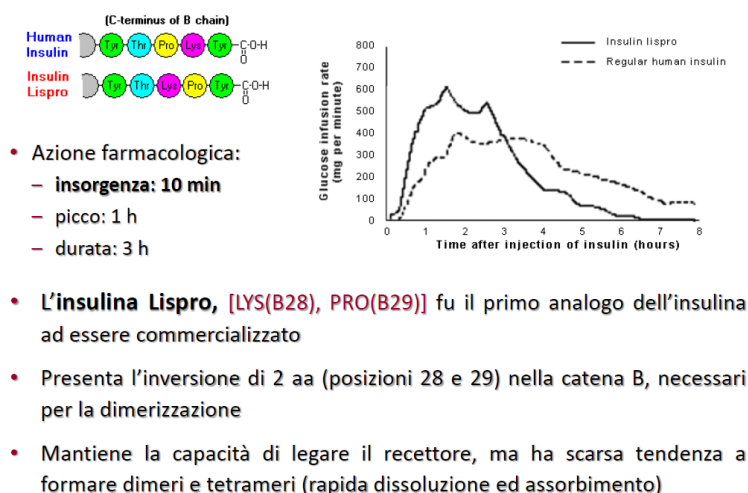
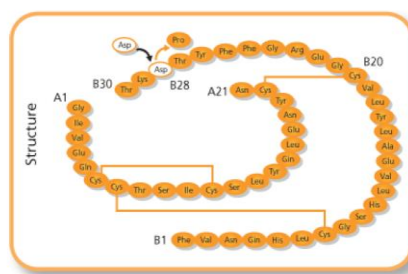


Figura 41 - Insuline ultrarapide: Lispro - Humalog

Un tipo differente di insulina ultrarapida è la Aspart (Aspartato), ottenuta per sostituzione della prolina in posizione 28 con un aspartato, tramite una tecnologia di DNA ricombinante. Anche in questo caso, la sostituzione cambia la conformazione della proteina. L'insorgenza è di dieci minuti, la durata è di tre ore (figura 42).



- Ottenuta per sostituzione del residuo Pro B28 con uno di aspartato tramite tecnologia del DNA ricombinante (utilizzando *Saccharomyces cerevisiae*)
- Azione farmacologica:
 - insorgenza: 10 min
 - picco: 1 h
 - durata: 3 h

Figura 42 - Insuline ultrarapide: Aspart - Novolog

Un'altra insulina ultrarapida è la Glulisina, all'interno della quale la lisina in posizione B29 è sostituita con un acido glutammico, e l'asparagina in posizione B3 è sostituita con una lisina. In questo caso, la sostituzione è più drastica perché la lisina è carica positivamente, mentre l'acido

glutammico è carico negativamente: si modifica, così, la natura della carica in questa zona. L'insorgenza d'azione è di dieci minuti, il picco ipoglicemico insorge dopo un'ora e la durata d'azione è di tre ore. Il grafico della figura 43 mostra l'andamento delle insuline ultrarapide rispetto a quella normale.

Le insuline ultrarapide possono essere somministrate prima dei pasti, eliminando il problema dell'ipoglicemia che potrebbe verificarsi se il pasto non fosse effettuato. È importante, quindi, sottolineare che esse oltre a semplificare la terapia e aumentare la *compliance* del paziente, riducono consistentemente la comparsa di fenomeni ipoglicemici.

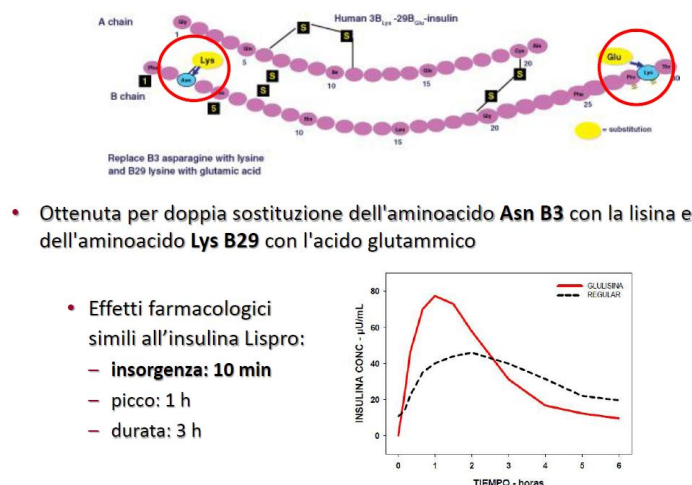


Figura 43 - Insuline ultrarapide: Glulisina - Aprida

Le **insuline ad azione intermedia** sono preparate aggiungendo quantità stechiometriche di protamina (figura 44), la quale, essendo una molecola carica positivamente, forma un complesso poco solubile noto come insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn). Rispetto alle precedenti analizzate, le insuline ad azione intermedia sono caratterizzate da un'insorgenza d'azione maggiore, corrispondente a un'ora e dovuta alla quota libera. Il picco ipoglicemico si raggiunge tra le sei e le dodici ore, mentre la durata può variare da venti a ventiquattro ore. Essendo capace di controllare la glicemia nell'intero arco di una giornata, questo tipo di insulina può essere somministrata prima di colazione o, in base ai livelli di glicemia, se necessario, la sera; può essere associata a un'insulina Lispro e Aspart, che sono a rapida insorgenza.

NPH = Neutral Protamine Hagedorn (1936)

- Sospensione cristallina neutra preparata co-cristallizzando l'insulina con la **protamina**
- **Protamina**: gruppo di proteine (30 aa) fortemente basiche (prevalenza di arginina) isolate dal liquido seminale di alcuni pesci
- L'azione del farmaco viene protratta per lenta dissoluzione della forma cristallina
 - insorgenza: 1 h
 - picco: 6-12 h
 - durata: 20-24 h
- Spesso somministrate prima di colazione
- In base al livello di glicemia, somministrate anche la sera
- Può essere assunta con l'insulina Regolare, Lispro e Aspart

Figura 44 - Insuline ad azione intermedia

Nelle **insuline ad azione lenta** è inserito lo ione zinco che determina la stabilizzazione degli esameri (figura 45). Lo zinco lega i siti accessori presenti sulla superficie degli esameri riducendone la solubilità e ritardando la liberazione dell'insulina. Fin quando l'insulina si trova in forma esamerica, non è attiva: affinché funzioni, è necessario, infatti, che l'esamero si scinda.

Insulina Lenta

- **Sospensione di zinco-insulina**
- Lo zinco lega siti accessori presenti sulla superficie degli esameri, riducendone la solubilità e quindi ritardando l'effetto insulinico
- Insulina Lenta sembra avere una durata d'azione maggiore ed un picco ritardato rispetto alla NPH, clinicamente questa differenza è difficile da evidenziare
- La miscibilità di Insulina Lenta con Insulina Regolare è limitata alle preparazioni estemporanee (a causa della precipitazione della insulina proveniente dalla frazione Regolare)

Figura 45 - Insuline ad azione lenta

Infine, esiste un'**insulina ultralenta** (figura 46). Tale lentezza è data dalla stabilizzazione del complesso esamerico, attraverso la formulazione in sospensione, ottenuta con un eccesso di zinco o di zinco-protamina. Queste insuline sono caratterizzate da un'insorgenza tra le quattro e le otto ore, un picco glicemico tra le otto e le venti ore e una durata variabile tra le ventiquattro e le quarantotto ore. Le insuline ultralente sono somministrate prima di colazione o, se è necessario, la sera.

Insulina Ultralenta

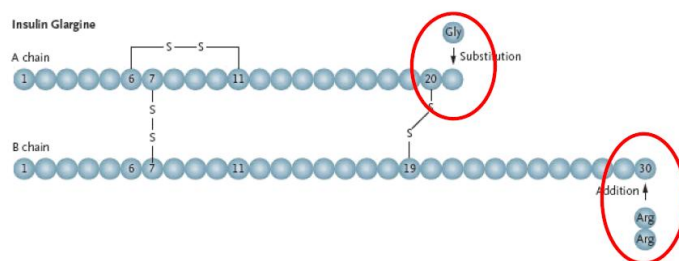
- **Sospensione di insulina cristallina con un eccesso di zinco**
- L'azione del farmaco viene protratta per progressiva dissoluzione della forma cristallina:
 - **inizio: 4-8 h**
 - **picco: 8-20 h**
 - **durata: 24-28 h**
- Spesso somministrate prima di colazione
- In base al livello di glicemia, somministrata anche la sera
- Può essere usata assieme con Insulina Regolare per le preparazioni estemporanee (analogamente a Insulina Lenta)

Insulina Zinco-Protamina

- **Sospensione di insulina cristallina con un eccesso di zinco e protamina**
- Profilo farmacologico analogo a quello di Insulina Ultralenta

Figura 46 - Insulina ad azione protratta

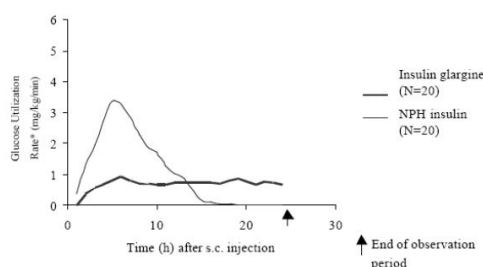
Un'insulina ad azione ultralenta è la Glargina, dove l'asparagina in posizione 21 della catena A è stata sostituita con una glicina (figure 47 e 48). Inoltre, sulla catena B sono stati aggiunti due residui di arginina al C-terminale. La prima sostituzione è volta a silenziare l'attività della catena, mentre la seconda sulla catena B cambia la solubilità della molecola. Infatti l'estremità C-terminale della catena B presenta delle cariche negative che vengono in parte neutralizzate dall'aggiunta di due arginine cariche positivamente. Questa molecola è solubile a pH acido e forma dei microprecipitati che ritardano l'assorbimento dalla sede di iniezione. Il tempo di insorgenza dell'insulina Glargina è di circa un'ora, con una concentrazione ematica bassa nel tempo. Questo tipo di insulina è utilizzata nel momento in cui la curva di carico di glucosio non presenta picchi glicemici significativi che tendono a essere riassorbiti, ma valori glicemici più alti che si mantengono costanti nel tempo. Può essere miscelata con altre insuline a seconda del trattamento.



- Ottenuta per sostituzione di **Asn A21** con **glicina** e per aggiunta di **due** residui di **arginina** all'estremità **C terminale** della **catena B**
- Solubile a pH acido e meno al pH fisiologico: iniettata come soluzione a pH 4, viene neutralizzata nel tessuto sottocutaneo e forma dei microprecipitati, che ritardando l'assorbimento dalla sede di iniezione

Figura 47 - Insulina Glargina

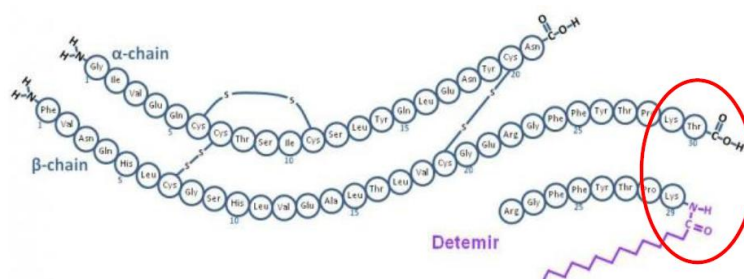
- Azione farmacologica:
 - **insorgenza: 1 h**
 - **picco: non osservabile**
 - **durata: 24-28 h**



- **Esclusivamente somministrazione sottocutanea** (la somministrazione per endovena causa grave ipoglicemia)
- **Non deve essere miscelata con altre insuline** (imprevedibile alterazione del profilo farmacocinetico/farmacodinamico)
- Metabolizzata in due metaboliti attivi, chiamati "M1" e "M2"

Figura 48 - Insulina Glargina (Lantus®)

Un'altra insulina ad azione ultralenta è la Detemir (figure 49 e 50). Questa insulina è ottenuta dalla rimozione della treonina in posizione 30 C-terminale e da un successivo attacco di una catena di acido miristico alla lisina in posizione 29. In tal modo, si forma l'ammide che aumenta la lipofilia della molecola e si lega alle proteine plasmatiche. Per tale ragione, questo tipo di insulina ha una bassa concentrazione plasmatica che sviluppa un tempo d'azione prolungato. Le sue caratteristiche sono un'insorgenza di un'ora, un picco ipoglicemico non osservabile e una durata d'azione tra le ventiquattro e le quarantotto ore.



- Ottenuta per **rimozione** della **Thr B30** e successivo **attacco** di una catena di **acido miristico (C14)** alla **Lys B29**
- L'insulina acilata si lega avidamente all'albumina sierica a livello dei siti normalmente occupati dagli acidi grassi, ma non interferisce con il legame di altre molecole

Figura 49 - Insulina Detemir (Levemir®)

ec, un'insulina ultralenta
binante. La molecola di
da cui si differenzia per
one B29 di una catena di
rammico spaziatore. Tali
bili nel sottocute dopo
ero di appartenenza e, in
ico. Per tale ragione, nel
, all'albumina, arrivando
ori dell'insulina. Grazie a
rcolo per almeno 96 ore

ricerca si è concentrata sull'insulina. In particolare, quali, oltre a migliorare la circolazione portale prima di un pasto, migliorano la fisiologia della secrezione insulinica. Gli studi sull'insulina orali, ma ne sono stati fatti pochi, presentando una

risultato di osservazioni
(figura 51).

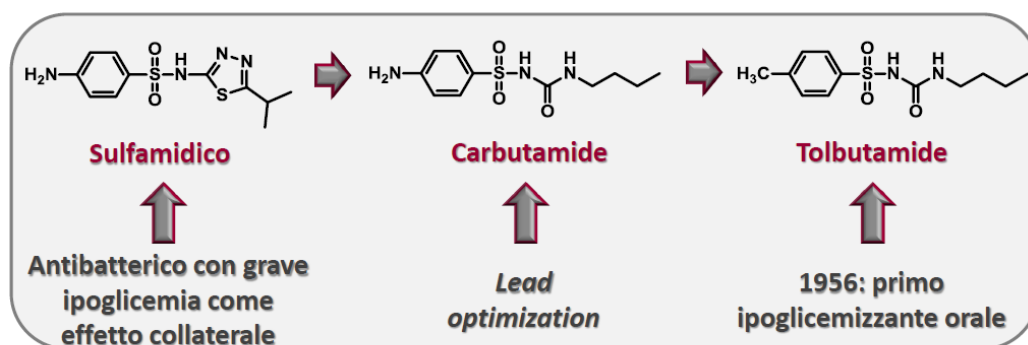
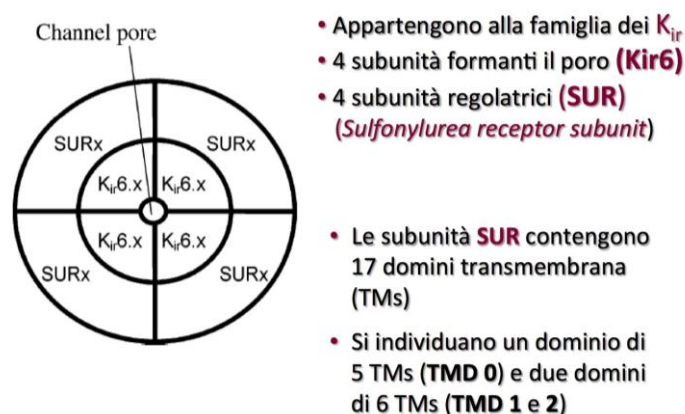
Scoperta: osservazione empirica degli effetti collaterali di antibatterici**Effetto:** stimolazione secrezione insulina (Farmaci secretagoghi)**Uso:** da solo od in associazione in pazienti affetti da diabete di tipo 2

Figura 51 - Solfoniluree

Le Solfaniluree hanno attività secretagoga e, pertanto, stimolano le cellule β del pancreas per la liberazione dell'insulina. Proprio questa caratteristica permise di sviluppare nel 1956, attraverso un processo di ottimizzazione, il primo ipoglicemizzante orale, la **Tolbutamide**. La Tolbutamide, aril-sulfonil-urea variamente sostituita, è una molecola capace di bloccare i canali del potassio ATP-dipendenti (SUR1) presenti sulle cellule β del pancreas, inducendo depolarizzazione di membrana.

I canali del potassio ATP-dipendente appartengono alla famiglia dei Kir e sono costituiti da 4 subunità formanti un poro (Kir6). Le 4 subunità hanno una funzione regolatrice e vengono definite SUR, ciascuna di queste contiene 17 domini. Il blocco dei canali del potassio ATP-dipendenti permette l'ingresso di sodio, il raggiungimento del potenziale d'apertura del canale del calcio voltaggio-dipendente, l'ingresso di calcio e il rilascio di insulina (figure 52, 53 e 54).

L'azione di questi farmaci, dunque, dipende dalla presenza dell'insulina e, per questo motivo, sono utilizzati solo per la cura del diabete di tipo 2, sebbene, a causa della cronicità di questa malattia, e della conseguente perdita di funzionalità delle cellule β , tali farmaci, con il tempo, diventano meno efficaci.

Figura 52 - Canali del potassio ATP-sensibili nelle cellule β -pancreatiche

Recettore SUR1

- Il **recettore SUR1** è composto da tre domini transmembrana (TMD0, 1 e 2) connessi da loops (L0, 1 e 2) e due siti di legame per i nucleotidi (NBS1 e 2)
- Si ipotizza che le sulfoniluree si leghino in una tasca composta dal **sottosito A** situato in TMD2 (a.a. 1181-1251) e dal **sottosito B** situato in L0 (a.a. 190-240)



Isoforme

Le diverse isoforme di *Kir* e *SUR* si combinano a dare canali con diversa distribuzione, sensibilità e diverse proprietà farmacologiche

	<i>Kir subunit</i>	<i>SUR subunit</i>
Pancreas	Kir6.2	SUR1
Neurons	Kir6.2	SUR1
Cardiac muscle	Kir6.2	SUR2A
Skeletal muscle	Kir6.2	SUR2A
Smooth muscle	Kir6.2	SUR2B
Smooth muscle	Kir6.1	SUR2B
Neurons	Kir6.2	SUR2B

Figura 53 - Canali del potassio ATP-sensibili

- I canali del K^+ ATP-sensibili nelle cellule β pancreatiche regolano la secrezione di insulina in base della concentrazione di glucosio
- In condizioni fisiologiche sono aperti; se aumenta il glucosio, l'ATP interagisce con le subunità regolatrici, determinando la chiusura dei canali
- La **chiusura dei canali** induce la depolarizzazione della membrana che determina l'apertura dei canali del Ca^{2+} , con **aumento** della **secrezione di insulina**
- Le sulfoniluree si legano alla subunità regolatrice **SUR**, determinando la chiusura dei canali

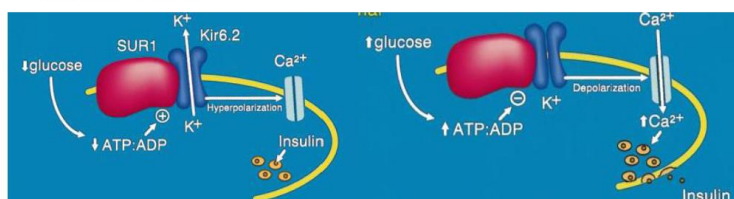


Figura 54 - Solfoniluree: meccanismo d'azione

Le Solfoniluree vengono suddivise in due sottoclassi che differiscono principalmente in potenza d'azione ed effetti collaterali.

1. Le **Sulfaniluree di prima generazione** comprendono la Tolbutamide, la Clorpropamide, la Tolazamide e l'Acetoesamide. Queste molecole sono caratterizzate da una lunga durata di azione e una minore potenza e, attualmente, non sono impiegate in terapia (figura 56).
2. Le **Sulfaniluree di seconda e terza generazione** comprendono la Glibenclamide, la Glipizide, la Glicazide, la Glimepiride. Queste molecole sono più potenti di circa 100-1000 volte rispetto alle Sulfaniluree di prima generazione, ma hanno una minore emivita. Inoltre, è necessario sottolineare che devono essere impiegate con molta prudenza poiché possono determinare ipoglicemia (figura 57 e 59).

Dal punto di vista chimico, la prima generazione ha sostituenti poco ingombranti in posizione para dell'anello aromatico e un alchile o un sostituito lipofilo ciclico sull'azoto dell'urea che non è impiegato nel legame con il solfene. Questi farmaci, nonostante un tempo di emivita molto lungo, non sono molto attivi sul canale potassio ATP-dipendenti per cui, per espletare la loro azione, devono essere somministrati in dosaggi molto elevati, provocando un aumento degli effetti collaterali.

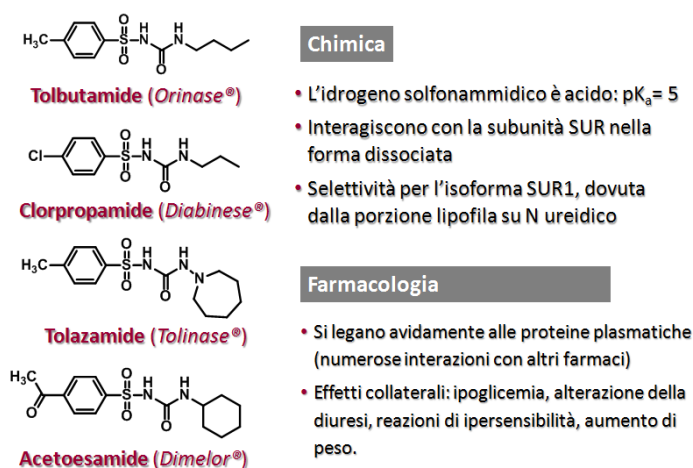


Figura 55 - Solfoniluree di prima generazione

Al fine di ottimizzare la potenza e ridurre gli effetti collaterali sono state progettate le solfoniluree di seconda e terza generazione.

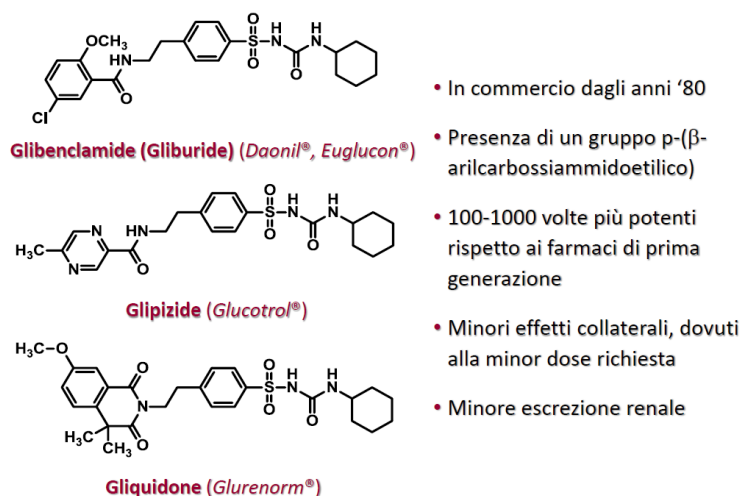


Figura 56 - Solfoniluree di seconda generazione

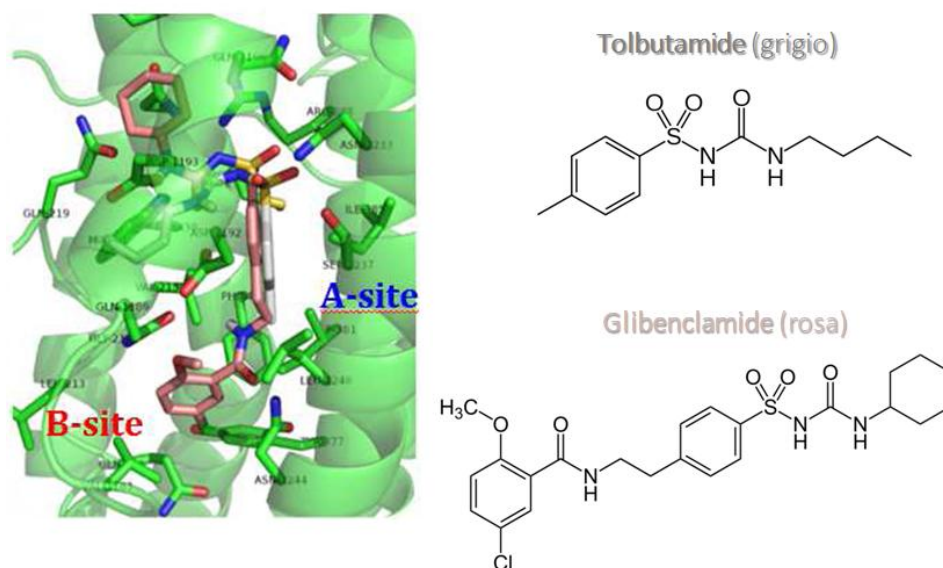
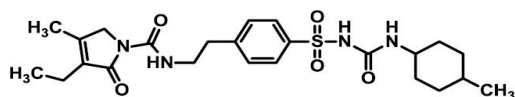


Figura 57 - Interazione SUR1/ Solfaniluree

**Glimepiride (Amaryl®)**

- In commercio dal 1995
- Minore ipoglicemia e minor incremento di peso rispetto ai farmaci di prima e seconda generazione
- Effetti pancreatici: secrezione di insulina
- Effetti extrapancreatici: potenzia l'azione cellulare dell'insulina:
 - \uparrow uptake del glucosio nel muscolo scheletrico
 - \downarrow produzione di glucosio nel fegato
- Migliori risultati in pazienti diabetici sovrappeso, con resistenza all'insulina

Figura 58 - Solfoniluree di terza generazione

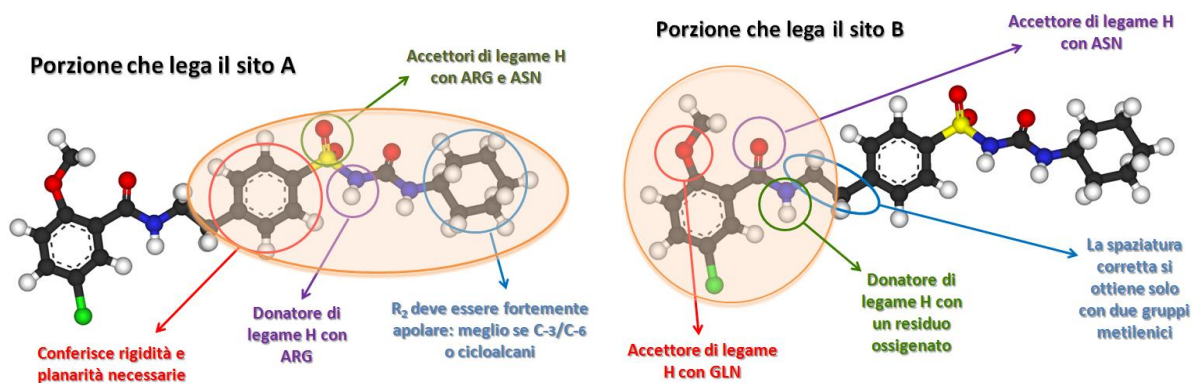


Figura 59 - Solfoniluree: Relazione Struttura Attività (SAR)

L'interazione con il recettore delle solfaniluree è riportata in figura 60.

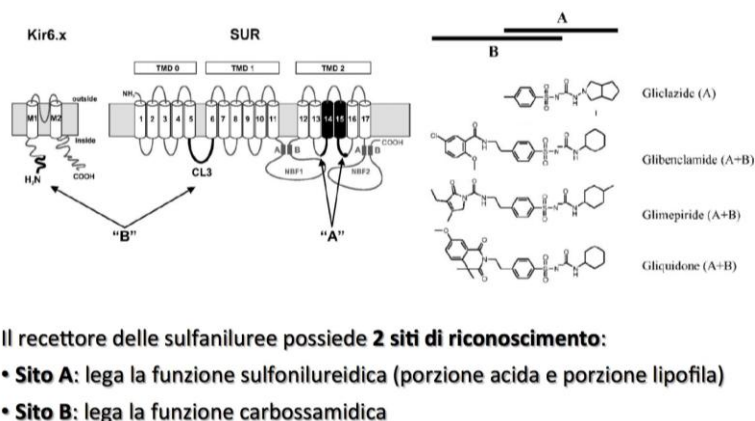


Figura 60 - Interazione con il recettore delle solfoniluree

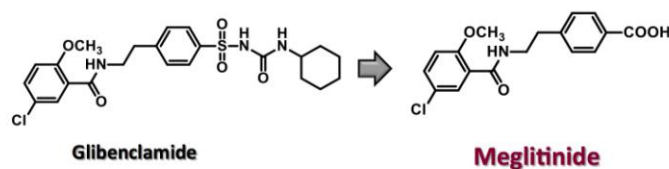
Le solfaniluree, somministrate per via orale, sono tutte ben assorbite a livello del tratto gastrointestinale e si legano fortemente all'albumina plasmatica (90-99%). Sono metabolizzate in gran parte dal fegato e i metaboliti sono escreti nelle urine. Nel paziente con problematiche cardiologiche è sconsigliato l'uso delle solfaniluree a causa del legame ai recettori SUR-2 cardiaci; inoltre, siccome questi farmaci riescono ad attraversare la placenta e ad arrivare nel latte materno, è sconsigliato l'uso sia in gravidanza, sia durante l'allattamento.

Le **meglitinidi** o **glinidi** sono una classe di farmaci antidiabetici orali che agiscono come **secretagoghi non solfonilureici**; tuttavia, pur con struttura chimica differente (essendo derivati dell'acido benzoico), presentano alcune proprietà farmacologiche proprie delle solfaniluree, in quanto posseggono caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche idonee a controllare la glicemia post prandiale: infatti, vengono indicati come **“regolatori della glicemia prandiale”** poiché stimolano la secrezione insulinica in maniera rapida e di breve durata (efficacia selettiva sulla glicemia post prandiale nel diabete di tipo 2).

Fisiologicamente, la secrezione insulinica avviene in due fasi:

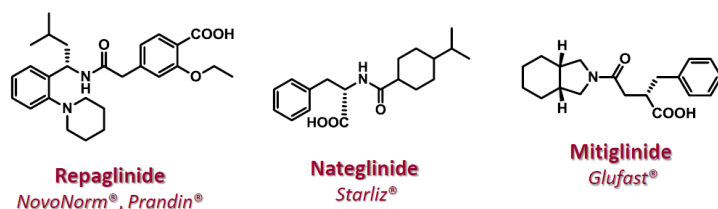
- a) **fase rapida e intensa** della durata di pochi minuti;
- b) **fase tardiva**, meno intensa, ma prolungata nel tempo.

Il capostipite di questa classe di farmaci è la **Meglitinide**. Dalla Meglitinide sono stati sviluppati derivati più potenti quali la **Repaglinide**, la **Nateglinide** e la **Mitiglinide** (figure 62 e 63).



- La **porzione solfonilureidica** delle solfoniluree è **rimpiazzata da un altro gruppo di natura acida**
- Dalla metglinide sono stati ottenuti derivati più potenti
- Proprietà farmacologiche analoghe a quelle delle solfoniluree
- Anche l'azione secretagoga delle glinidi è mediata dai canali del potassio ATP dipendenti

Figura 61 - Glinidi



- Azione rapida: ridotti rischi di ipoglicemia
- Repaglinide è somministrata da sola o in associazione con metformina (biguanide); nateglinide solo in associazione con metformina
- Somministrate poco prima dei pasti
- Interazioni: i fibrati e gli antifungini azolici ne aumentano i livelli plasmatici (rischiosa ipoglicemia)

Figura 62 - Glinidi

Le glinidi sono, in generale, somministrate poco prima dei pasti; in particolare la Repaglinide somministrata per via orale viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale, essa si lega per più del 98% con le proteine plasmatiche e può essere assunta da sola o in associazione alle biguanidi; la Nateglinide, derivato della D-fenilalanina, invece, solo in associazione con le biguanidi (farmaci non secretagoghi).

In conclusione, è importante sottolineare che le glinidi e le solfoniluree hanno un farmacoforo comune, al punto che si riscontra una sovrapposizione per sito d'azione: le meglitinidi hanno due siti di legame in comune con le sulfaniluree e un unico sito di legame specifico ad alta affinità (figure 64 e 65).

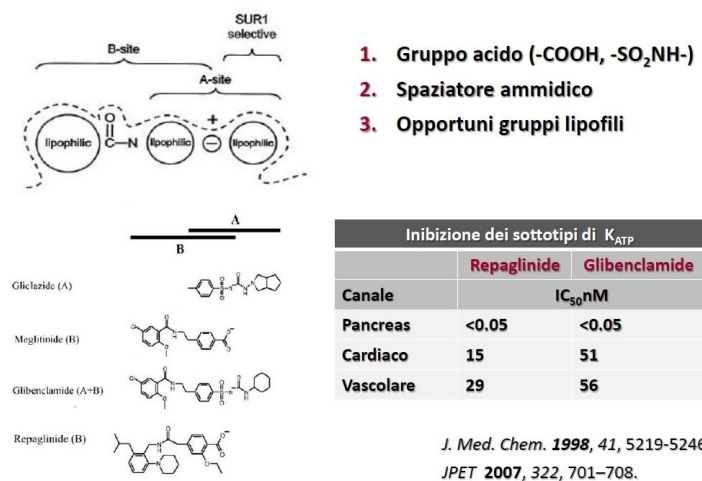


Figura 63 - Glinidi e solfoniluree: farmacoforo comune

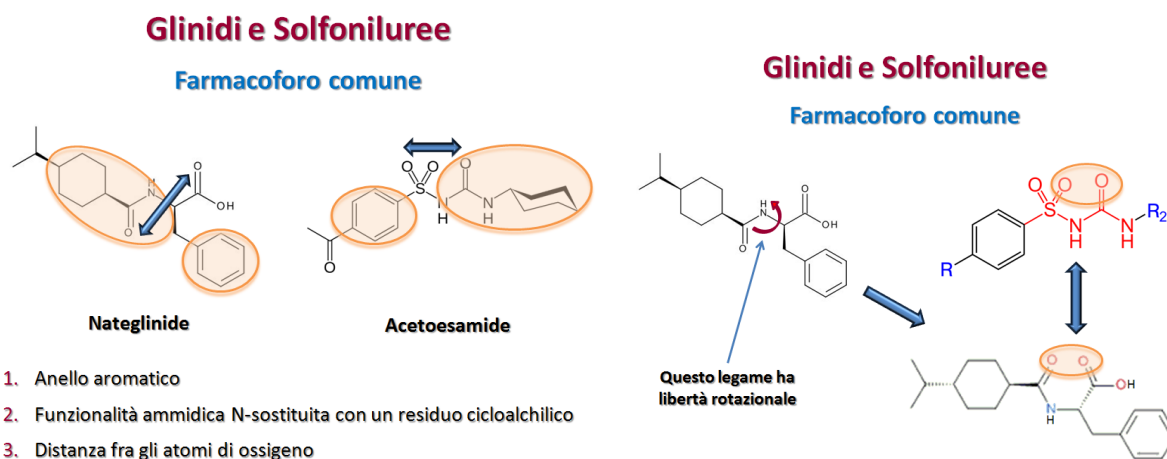


Figura 64 - Glinidi e Solfoniluree: farmacoforo comune

c) Farmaci attivi sul sistema incretinico

I farmaci che agiscono sul sistema incretinico sono una nuova classe di antidiabetici, di tipo peptidico, regolatori del metabolismo glucidico, in grado di stimolare la secrezione di insulina e, contemporaneamente, inibire quella di glucagone.

L'assunzione di cibo determina la liberazione nell'intestino tenue di due ormoni incretinici, il **Glucagon-like-peptide 1 (GLP-1)** e il **Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)**, i quali costituiscono un sistema endogeno che provvede alla regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Questi due ormoni rappresentano i mediatori endogeni più significativi sia da un punto di vista fisiologico, sia fisiopatologico (figura 66). Le incretine sono metabolizzate dall'enzima dipeptil 4-peptidasi a peptidi inattivi (DPP-4) (figure 67- 68).

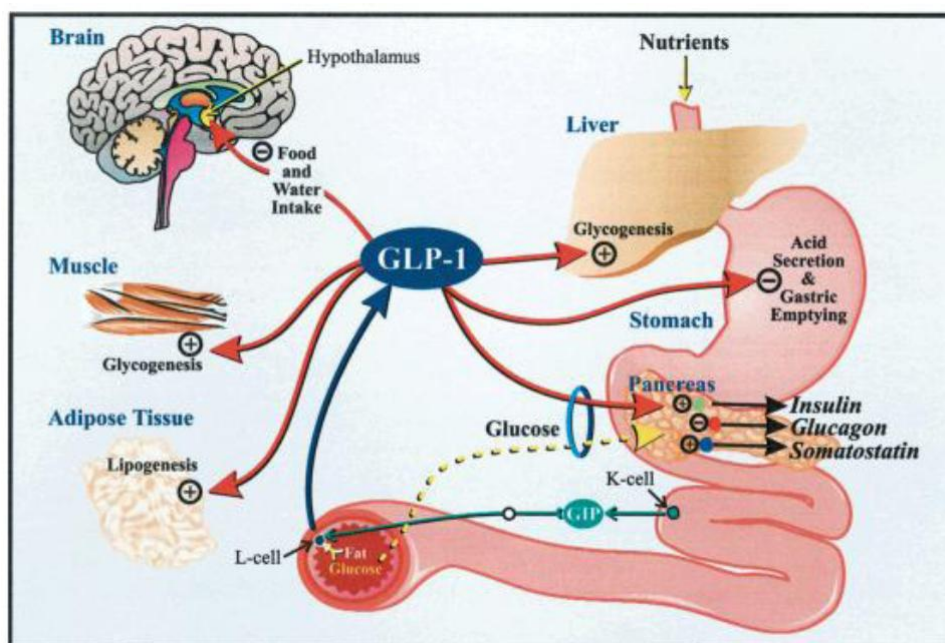


Figura 65 - Incretine: ruolo fisiologico

- Il GIP e il GLP-1 **vengono quasi immediatamente degradati** (emivita di 7 e 1-2 min, rispettivamente) dalle **DiPeptidil-Peptidasi 4 (DPP-4)**
- Queste proteasi determinano il taglio proteolitico di due aminoacidi C-terminali

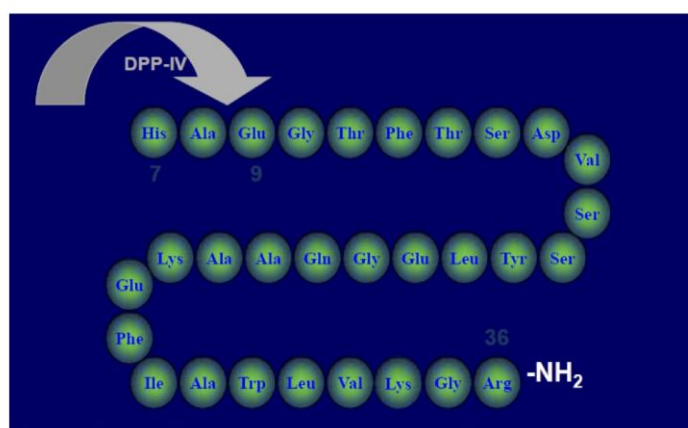
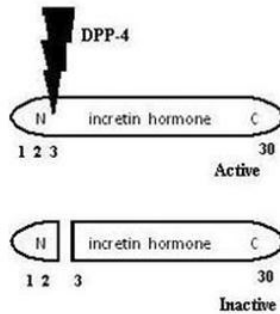
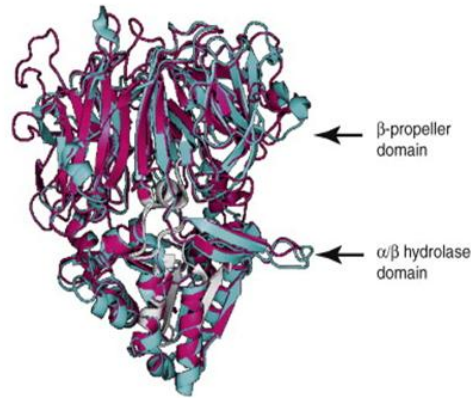


Figura 66- Metabolismo delle incretine

DPP-4: Struttura

Il dominio catalitico è una tasca α/β -idrolasica contenente la triade catalitica Ser630 - Asp708 - His740



DPP-4 taglia via due amminoacidi dai peptidi che hanno prolina o alanina in seconda posizione

Figura 67 - DPP-4: Struttura

Questi ormoni stimolano in maniera significativa la secrezione insulinica glucosio-dipendente e sono considerati la base sulla quale sviluppare una nuova terapia per migliorare il controllo della glicemia in pazienti con diabete mellito di tipo 2 (figura 69). La secrezione di GLP-1 dalle cellule L dell'intestino tenue e del colon in risposta a un pasto, è molto simile a quella dell'insulina, indotta da glucosio da parte delle cellule β del pancreas. Il metabolismo del glucosio nelle cellule L intestinali provoca la chiusura dei canali del potassio ATP-dipendenti con conseguente depolarizzazione della cellula e ingresso di ioni calcio che, a loro volta, determinano secrezione dell'ormone GLP-1. Tale ormone, per le specifiche proprietà farmacodinamiche (potenziamento della secrezione insulinica, inibizione della secrezione del glucagone, rallentamento dello svuotamento gastrico e diminuzione dell'appetito), riduce le escursioni post prandiali di glucosio. Il GLP-1 non può essere impiegato in modo diretto in terapia poiché viene rapidamente metabolizzato dall'enzima dipeptil-peptidasi-4 (DPP-4): per questo motivo, dovrebbe essere somministrato in perfusione continua per ottenere i benefici terapeutici che può determinare tale ormone nel paziente diabetico di tipo 2.

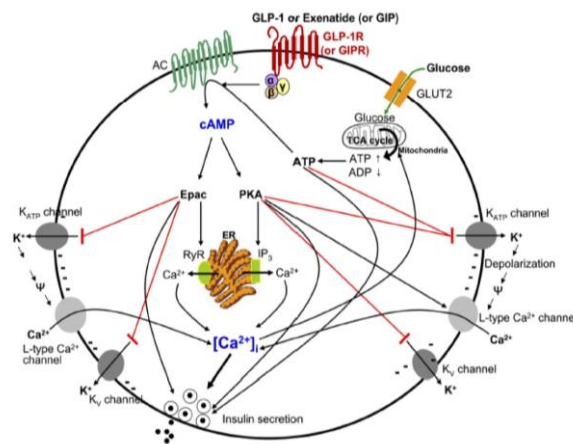


Figura 68 - Effetti delle incretine sulla cellula β -pancreatica

La ricerca farmaceutica ha intrapreso due indirizzi di studi per ottenere farmaci incretinici da impiegare in terapia nel diabete mellito di tipo 2 (figura 70). Sono stati, così, realizzate sintesi di nuovi agenti con un doppio meccanismo d'azione:

- Gli **analoghi dell'ormone GLP-1** sono farmaci agonisti del recettore GLP-1 pancreatico resistenti alla degradazione operata dall'enzima DPP-4, che hanno l'effetto di incrementare la secrezione insulinica glucosio-dipendente. Questa classe comprende sia gli ormoni umani simil-GLP-1 legati all'albumina, sia gli analoghi dell'exadin-4, peptide naturale isolato dalla saliva della lucertola *Gila Monster* (*Heloderma suspectum*). L'**Exenatide** e la **Liraglutide**, somministrabili per via sottocutanea, sono i primi farmaci di sintesi agonisti dei recettori del GLP-1 (figura 71).
- Gli **inibitori dell'enzima DPP-4** sono farmaci che riducono la degradazione del GLP-1 nativo e aumentano la secrezione insulinica glucosio dipendente (**Vildagliptin**, **Sitagliptin**, **Saxagliptin**, **Linagliptin** somministrabili per via orale).

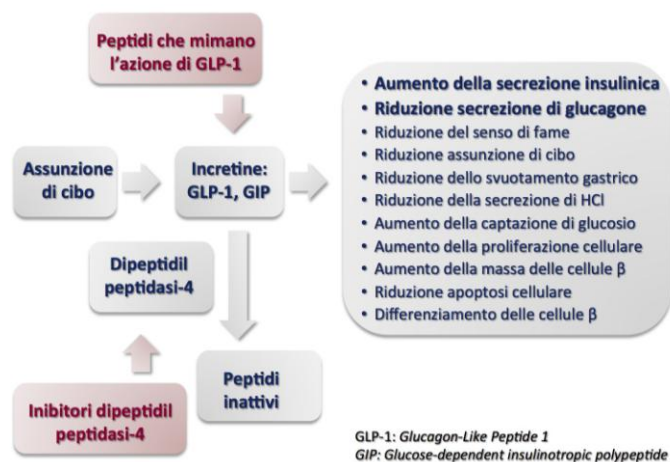


Figura 69 - Farmaci che agiscono sul sistema incretinico

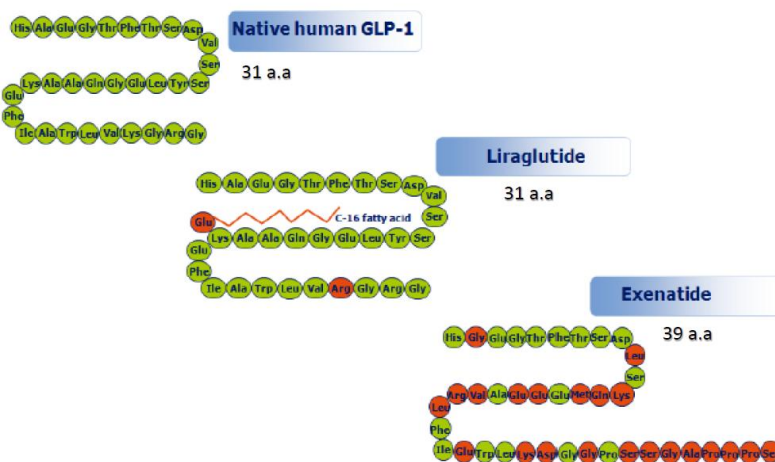
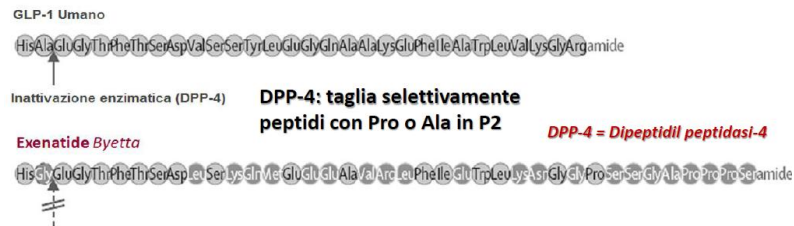


Figura 70 - Incretine: sequenza e strutture

L'**Exenatide** è il primo farmaco incretinomimetico, e presenta al posto del residuo di alanina dell'ormone endogeno (GLP-1), un residuo di glicina: in altre parole, è stato sostituito un gruppo metilico ($-\text{CH}_3$), con un atomo di idrogeno (figura 72).

Questa sostituzione aumenta l'emivita della molecola rispetto all'incetina endogena.

Exenatide



- Inizialmente isolata dalla saliva di una lucertola (Glia Monster)
- **53% di omologia con il GLP-1 umano**
- **Resistente all'azione delle DPP-4**
- **Uso: trattamento diabete di tipo 2** (iniezioni sottocutanee prima dei pasti)
- Effetti collaterali: ipoglicemia ed effetti GI, pancreatiti acute (gravi)

Figura 71 - Peptidi che mimano l'azione del GLP-1

Un altro farmaco incretinomimetico è la **Liraglutide**, che differisce dal GLP-1 umano per un residuo di arginina al posto del residuo di lisina (figura 73). Questa sostituzione cambia la struttura secondaria del polipeptide poiché si passa da un aminoacido caratterizzato da una carica nettamente positiva (Lys) a uno con una carica sempre positiva, ma più blanda. La Liraglutide presenta un'emivita di dodici ore.

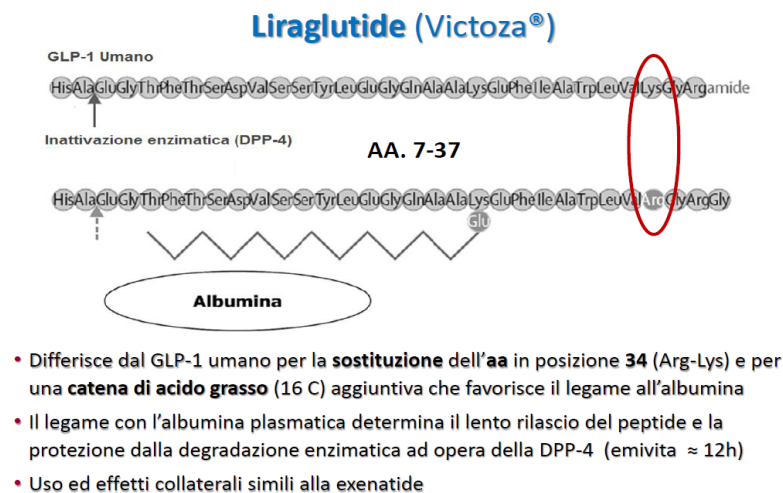


Figura 72 - Peptidi che mimano l'azione del GLP-1

Il **Lixisenatide** è un agonista potente e selettivo del recettore del GLP-1, la cui struttura è ottenuta dall'exendin-4 (exenatide), modificata all'estremità C-terminale con sei residui di lisina, in grado di resistere alla degradazione fisiologica della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4). Il legame della lixisenatide al recettore del GLP-1 determina un rapido incremento dei livelli di cAMP con conseguente attivazione della protein chinasi A (PKA), che a sua volta comporta un aumento delle concentrazioni di calcio (Ca^{2+}) intracellulare e, infine, il rilascio di insulina dai granuli secretori del pancreas.

La **Dulaglutide** è un agonista recettoriale del GLP-1 a lunga durata d'azione, la cui capacità di resistenza alla degradazione da parte della DPP-4 è definita dal legame covalente che la Dulaglutide stabilisce con la porzione Fc di un'immunoglobulina (Ig) umana G4. La Dulaglutide è caratterizzata da un'omologia di circa il 90 % rispetto al GLP1 umano nativo. Ha un'emivita di circa 5 giorni.

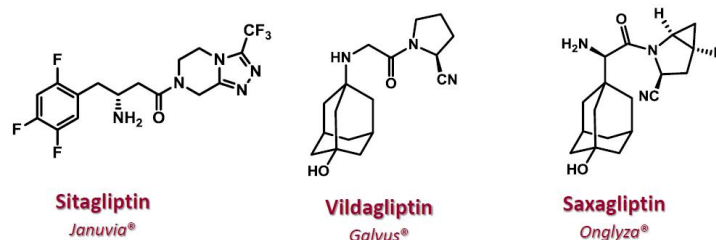
La seconda tipologia di farmaci attivi sull'asse delle incretine, è basata sull'inibizione della DPP-4 allo scopo di aumentare i livelli di GLP-1 attivo, a digiuno e post prandiale e di prolungare considerevolmente la vita biologica delle incretine. In tal modo, aumenta la sensibilità delle cellule β al glucosio, con un miglioramento della secrezione di insulina glucosio-dipendente. Aumentando i livelli endogeni di GLP-1, si aumenta anche la sensibilità al glucosio delle cellule α

pancreatiche, determinando una secrezione di glucagone adeguata ai quantitativi di glucosio. Inoltre, l'aumento del rapporto insulina/glucagone nell'iperglicemia causata da un aumento dei livelli dell'incrétina provoca una riduzione della produzione di glucosio epatico a digiuno e post prandiale, con conseguente riduzione della glicemia.

In sintesi, l'inibizione dell'enzima DPP-4 produce essenzialmente i seguenti effetti:

- Aumento dei livelli di GPL-1 a digiuno e post prandiale;
- Riduzione del glucosio a digiuno e post prandiale;
- Miglioramento della funzioni delle cellule β e α nel diabete mellito di tipo 2;
- Aumento della sensibilità all'insulina;
- Aumento della massa β cellulare (questo aspetto è ancora sotto osservazione sperimentale).

L'enzima DPP-4 è dotato di una tasca in cui si inserisce il GLP-1: una volta che l'ormone si è accomodato nella tasca S1, subisce una reazione di idrolisi tra gli aminoacidi in posizione 2 e 3. Gli inibitori della DDP-4 sono il **Sitagliptin**, il **Vildagliptin** e il **Saxagliptin** (figura 74), che presentano un legame ammidico e una porzione fortemente lipofila, che si accomoda nella tasca. Fin tanto che c'è quest'inibitore, il GLP-1 non può entrare e, quindi, non è idrolizzato.



- Individuati dopo ottimizzazione di *hits* individuati in seguito a *random screening*
- I risultati in fase clinica hanno mostrato un controllo della glicemia superiore ai trattamenti tradizionali, nessun rischio di ipoglicemia e nessun aumento di peso
- Approvato l'uso in combinazione con metformina o tiazolidindione (se questi sono stati inefficaci)
- Effetti collaterali: si raccomanda il controllo della funzionalità renale ed epatica

Figura 73 - Inibitori dipeptidyl peptidase-4

La **tasca S1** è molto idrofoba ed è composta dalle catene laterali dei residui Tyr631, Val656, Trp662, Tyr666 e Val711, con elevata specificità per i residui di prolina del substrato

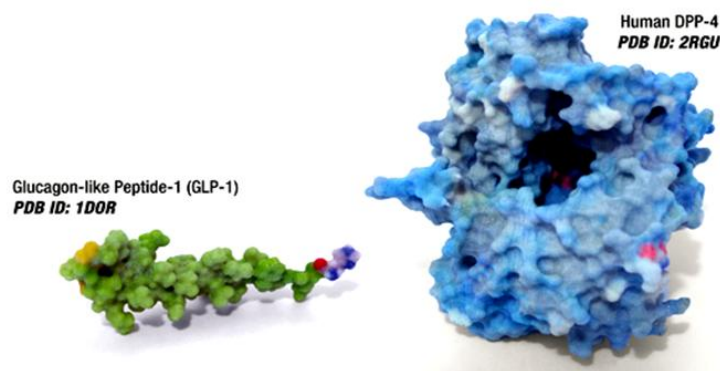
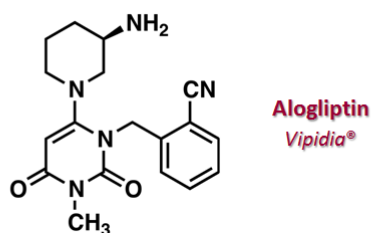


Figura 74 - Tasca S1 della DPP-4

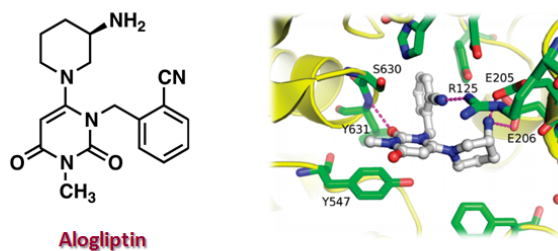
È interessante sottolineare alcuni aspetti del Sitagliptin: in primo luogo, presentando un gruppo trifluorometile che occupa la tasca enzimatica S1, interagisce con un residuo amminoacidico di arginina e di serina; poi, il gruppo amminico carico positivamente forma un ponte salino con due residui amminoacidici di glutammato e con una tirosina; infine, l'anello triazolo-piperazinico interagisce, tramite π -stacking, con un residuo amminoacidico di fenilalanina.

Un farmaco di recente introduzione sul mercato è l'**Alogliptin**, un inibitore potente e altamente selettivo della DPP-4 che migliora il controllo glicemico tramite un meccanismo glucosio-dipendente, per mezzo del quale il rilascio di insulina viene potenziato e i livelli di glucagone soppressi quando i livelli di glucosio sono elevati. L'**Alogliptin** è caratterizzato da un'emivita di eliminazione di circa 21 ore, non subisce un marcato metabolismo epatico e il 60-70% viene escreto in forma immodificata per via renale. A seguito di somministrazione orale viene rapidamente assorbito, si lega per il 20-30% alle proteine plasmatiche e presenta una biodisponibilità di circa il 100% (figure 75 e 76).



- Biodisponibilità orale di circa il 100%
- Eliminato immodificato per via renale con emivita di 21 h
- Legame con le proteine plasmatiche nel range 20-30%
- Approvato anche per l'utilizzo in combinazione con metformina (Vipdomet®) e pioglitazone (Incrasinc®)

Figura 75 - Alogliptin



- Il nucleo aminopiperidinico forma ponti salini con Glu205 e Glu206
- Il gruppo cianobenzilico interagisce con Arg125
- L'anello primidindionico forma un π -stacking con Tyr547 ed uno dei suoi due carbonili forma un legame a idrogeno con il gruppo ammidico del backbone di Tyr631

Figura 76 - Alogliptin

d) Biguanidi

Le biguanidi, strutturalmente derivati della guanidina, rappresentano una classe di farmaci definiti **anti-iperglicemizzanti** e **non ipoglicemizzanti** in quanto non inducono, come le sulfaniluree, il rilascio dell'insulina dalle cellule β del pancreas. Per questo motivo, le biguanidi sono definite farmaci con attività **euglicemizzante**, vale a dire che, se somministrate a un soggetto sano, non inducono ipoglicemia, ma impediscono solo l'iperglicemia. Pertanto, non provocano un aumento del peso corporeo e risultano, dunque, particolarmente adatte ai pazienti diabetici obesi.

Le biguanidi sono antidiabetici molto utilizzati, sebbene non se ne conosca ancora il meccanismo d'azione. La teoria più accreditata sostiene che inibiscano la gluconeogenesi epatica per l'attivazione della protein-chinasi attivata da AMP (AMPK), alterando i substrati del Complesso I della catena respiratoria mitocondriale epatica: per cui la conseguente inibizione della respirazione cellulare, diminuirebbe la glicogenesi (figura 77).

Le attività farmacologiche delle biguanidi a carico del tessuto adiposo, muscolare ed epatico sono:

- Riduzione della biosintesi e attivazione dell'ossidazione degli acidi grassi;
- Riduzione della sintesi delle VLDL e aumento delle HDL;
- Aumento captazione/consumo periferico del glucosio (glicolisi), prevalentemente dal muscolo;
- Non determinano aumento di peso corporeo, ma, anzi inducono una modesta riduzione.

- Inibizione della gluconeogenesi epatica (elevata nei pazienti diabetici), per **attivazione** della **protein-chinasi attivata da AMP (AMPK)**

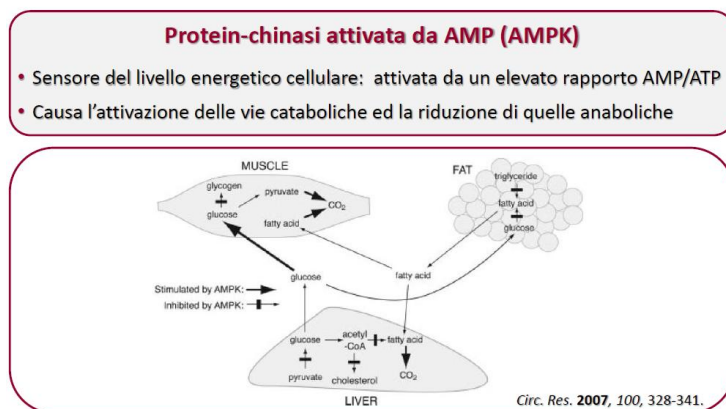
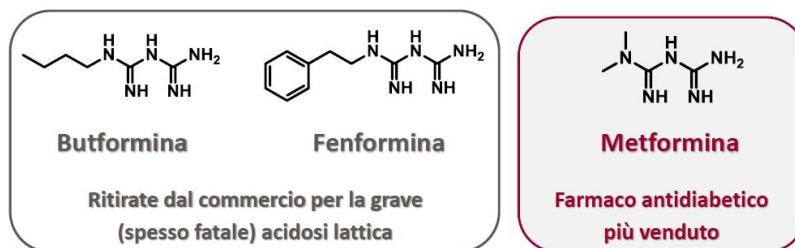


Figura 77 - Biguanidi: meccanismo d'azione

Appartengono a questa classe la **Butformina** e la **Fenformina**, entrambe ritirate dal mercato a causa di gravi effetti collaterali connessi all'acidosi lattica, e la **Metformina**, attualmente il farmaco antidiabetico più venduto (figura 78). Da un punto di vista strutturale, la Fenformina presenta un fenile che le consente di avere un elevato legame con le proteine plasmatiche.



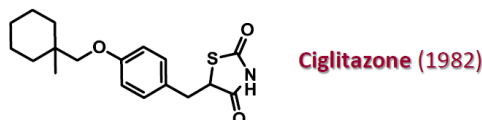
- Azione **anti-iperglicemizzante**, non ipoglicemizzante
- Non determina aumento di peso (riduce appetito e grasso viscerale): particolarmente adatta nei pazienti (diabetici) obesi.
- Effetti collaterali: acidosi lattica (rara), disturbi gastrointestinali.

Figura 78 - Biguanidi

e) I Tiazolidindioni

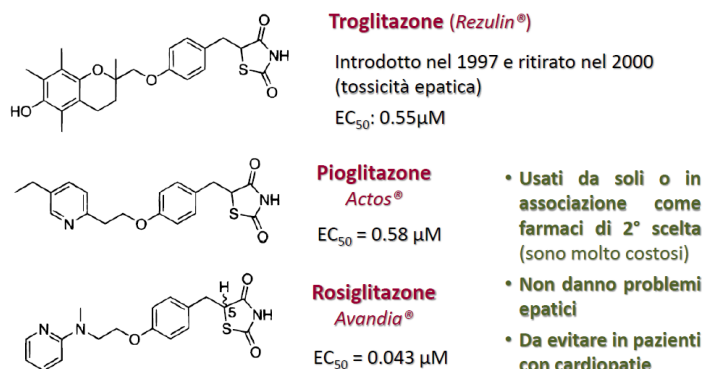
I **Tiazolidindioni**, conosciuti anche come Glitazoni, sono una classe di farmaci definiti insulino-sensibilizzanti, impiegati sia nella terapia del diabete mellito di tipo 2 che nella prevenzione di soggetti con prediabete (nei quali riesce a ridurre fino al 75% l'incidenza della manifestazione diabete). La classe dei TZD comprende il **Ciglitazone**, il **Rosiglitazone**, il **Troglitazone**, il **Pioglitazone**: soltanto quest'ultimo è, tuttavia, utilizzato in terapia; gli altri farmaci citati sono stati ritirati dal commercio per epatotossicità (figure 79 e 80).

Scoperta e proprietà farmacologiche



- Sintetizzato in un programma finalizzato ad individuare composti correlati ai fibrati (agonisti PPAR α - ipolipidemizzanti)
- Azione (diversa da solfoniluree e metformina):
 - Effetti ipoglicemizzanti non accompagnati da un aumento della secrezione di insulina
 - **Aumento della sensibilità cellulare all'azione dell'insulina**
- Mai entrato in clinica, ma ha permesso la sintesi di numerosi derivati
- **Target molecolare: PPAR γ**

Figura 79 - Tiazolidindioni o glitazoni



Centro chirale in 5:

- Solo l'**enantiomero S** ha affinità per il recettore
- Racemizzazione *in vivo*: sviluppati e commercializzati come racemi

Figura 80 - Tiazolidindioni (glitazoni)

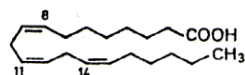
Il target molecolare di questi farmaci è rappresentato dal recettore citosolico PPAR γ . Questi recettori sono localizzati nel tessuto muscolare, adiposo ed epatico, e sono presenti anche nell'endotelio vasale e nei macrofagi. Il recettore PPAR γ è coinvolto nella regolazione della trascrizione di alcuni geni insulino-sensibili che regolano il metabolismo dei lipidi e dei carboidrati ed è in grado di dettare una risposta ipoglicemizzante.

Esistono diversi sottotipi di recettori citosolici PPAR: recettori PPAR α , recettori PPAR γ e recettori PPAR δ . Gli acidi grassi insaturi o polinsaturi sono in grado di attivare i recettori PPAR α , determinando l'espressione dei recettori per le LDL. Gli acidi grassi polinsaturi, eicosanoidi e i loro metaboliti sono in grado di attivare i recettori PPAR γ . I recettori PPAR δ , infine, sono attivati da acidi grassi saturi e polinsaturi, da eicosanoidi e dai loro metaboliti (figura 81).

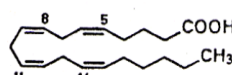
PPAR α : Acidi grassi saturi ed insaturi

PPAR γ : Acidi grassi poli-insaturi, eicosanoidi e loro metaboliti

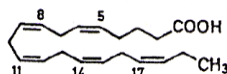
PPAR δ : Acidi grassi saturi ed insaturi, eicosanoidi e loro metaboliti



Acido γ -linolenico



Acido arachidonico



Acido eicosapentenoico

Sensori dei livelli di acidi grassi liberi nei tessuti dove sono espressi

Figura 81 - PPARs: ligandi naturali

Tali recettori citosolici sono bloccati da una Heat-Shock-Protein 90 (HSP 90). Tuttavia, quando su di loro si fissa un ligando endogeno, questi recettori perdono la HSP 90 e formano un dimero con un'altra porzione attivata dall'acido retinoico: il dimero migra così nel nucleo e dà luogo all'attivazione di un fattore di trascrizione. Questo processo porta all'assemblaggio di una proteina che può essere di varia natura (figure 82 e 83).

PPARs: Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (Recettori attivati dal proliferatore dei perossisomi)

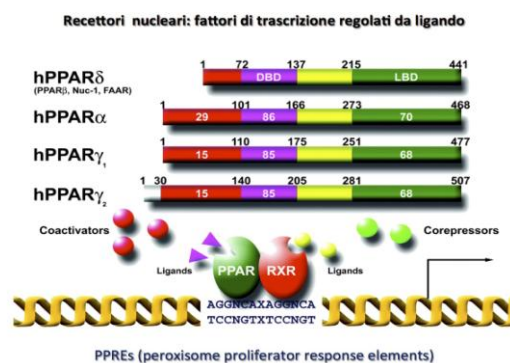


Figura 82 - PPARs

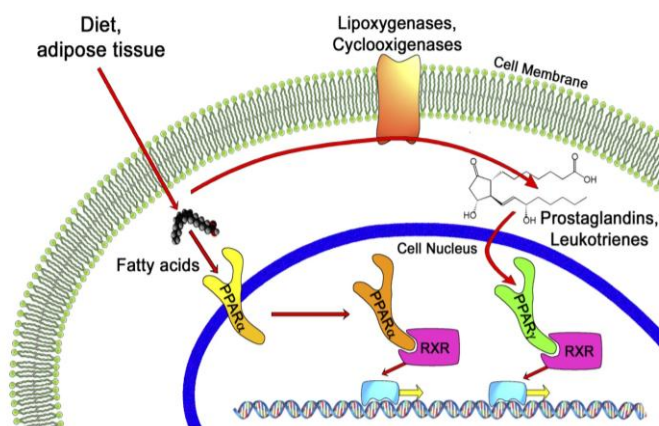
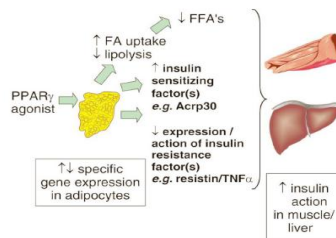


Figura 83 - PPARs: ruolo biologico

I recettori PPAR γ hanno dunque un ruolo molto importante nella cura del diabete e dell'ipertensione e, pertanto, individuare gli attivatori di questi recettori, anche se hanno meccanismi non ancora perfettamente conosciuti, significa elevare le possibilità di ridurre i livelli di glucosio nel sangue.

- Necessari alla differenziazione degli adipociti
- **Aumentano la sensibilità cellulare all'insulina**



- Effetti diretti sui vasi (inibizione dei fattori di crescita vascolari)

Significato terapeutico

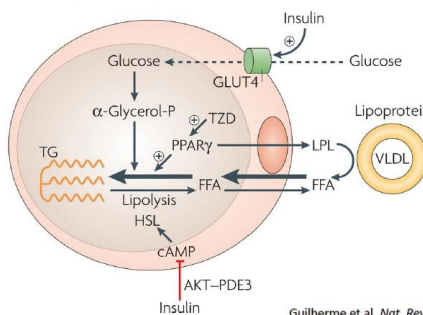


- **Diabete**
- **Ipertensione**
- **Cancro**
- **Infiammazione**

Figura 84 - PPAR γ : ruolo biologico

In particolare, i recettori PPAR γ , una volta attivati, aumentano la sensibilità all'insulina e incrementano l'espressione della lipoprotein-lipasi, la quale libera acidi grassi dalle VLDL circolanti trasformandoli in LDL (figura 85).

- Nei soggetti magri, l'**insulina stimola la lipogenesi** favorendo l'assunzione del glucosio, convertito poi in glicerolo, da parte degli adipociti ed **inibisce la lipolisi**, riducendo l'espressione della lipasi ormone-sensibile (HSL)
- I **PPAR γ aumentano la sensibilità all'insulina** incrementando l'**espressione della lipoprotein lipasi (LPL)**, che libera acidi grassi dalle VLDL circolanti



Guilherme et al. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2008, 9, 367-377.

Figura 85 - PPAR γ : ruolo biologico

Questo aumento favorisce la crescita degli adipociti, che secernono alte quantità di adipochine, in grado di richiamare macrofagi e innescare un sistema pro-infiammatorio. Nei soggetti obesi, i macrofagi nel tessuto adiposo infiammato producono grandi quantità di citochine pro-infiammatorie, le quali riducono sia la sensibilità all'insulina degli adipociti, sia l'espressione dei recettori PPAR γ , favorendo la captazione di glucosio nel sangue (figura 86).

- Nei soggetti obesi, i macrofagi del “tessuto adiposo infiammato” producono elevate quantità della citochina pro-infiammatoria **TNF α**
- TNF α riduce la sensibilità all’insulina degli adipociti (ipertrofici), riducendo l’espressione di GLUT4, LPL e **PPAR γ** (\downarrow lipogenesi) ed aumentando l’espressione di HSL (\uparrow lipolisi)

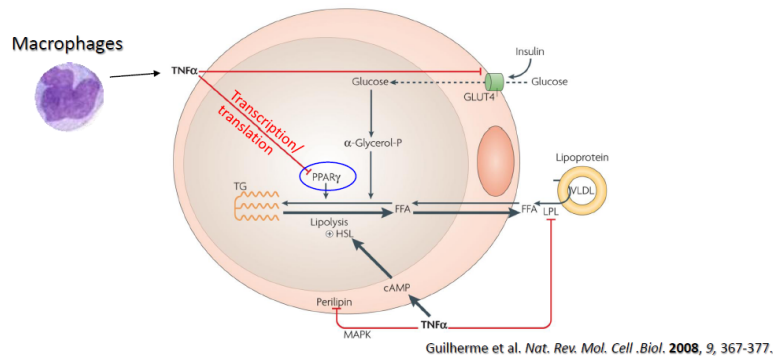


Figura 86 - PPAR γ : ruolo biologico

L’aumento della concentrazione ematica di acidi grassi liberi, dovuta alla ridotta lipogenesi nel tessuto adiposo, ne permette l’accumulo nei muscoli, dove si riducono l’attività mitocondriale e la sensibilità all’insulina. Si facilita l’insorgenza dell’insulino-resistenza, caratteristica tipica dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (figura 88).

- L’aumento della conc. ematica di acidi grassi liberi, dovuta alla ridotta lipogenesi nel tessuto adiposo, ne favorisce l’accumulo nei muscoli, dove si riducono l’attività mitocondriale e la sensibilità all’insulina
- Si facilita, così, l’insorgenza dell’insulino-resistenza

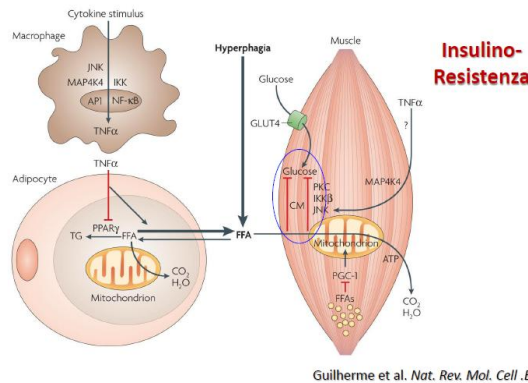


Figura 87 - PPAR γ : ruolo biologico

- L’attivazione dei recettori PPAR γ stimola l’adipogenesi e la lipogenesi nel tessuto adiposo
- I TZDs riducono i livelli ematici di acidi grassi liberi agendo a livello degli adipociti, dove ne favoriscono la captazione e ne riducono il rilascio

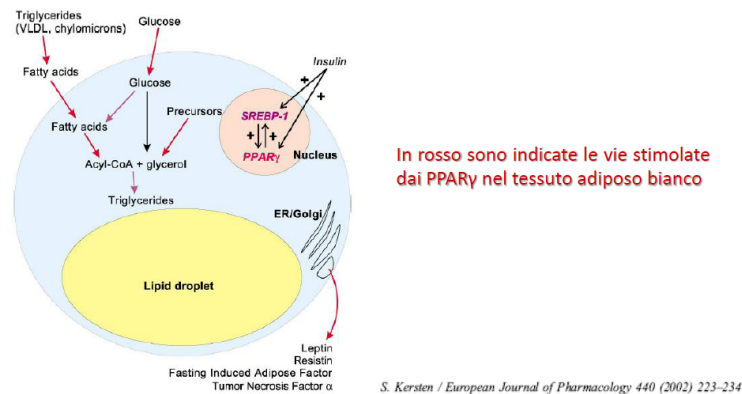


Figura 88 - PPAR γ : ruolo biologico

I Tiazolidindioni (figura 89) riducono i livelli ematici di acidi grassi liberi agendo a livello degli epatociti, di cui favoriscono la captazione, riducono il rilascio e, soprattutto, attivano indirettamente il meccanismo dell'insulina (figura 90).

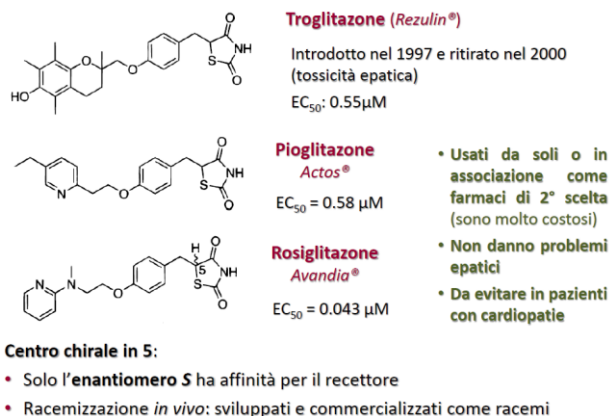


Figura 89 - Tiazolidindioni (glitazoni)

Le relazioni struttura-attività di questi farmaci sono illustrate nella figura 90.

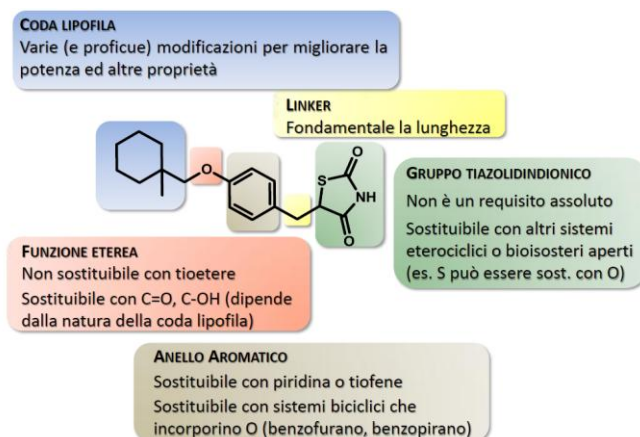


Figura 90 - Tiazolidindioni (glitazoni): SAR

In conclusione, è doveroso segnalare il “caso della **liquirizia**”. Nella liquirizia sono presenti due composti, l'**Amorfrutina 2** e l'**Amorfrutina B**, caratterizzati da una funzione carbossilica, una porzione aromatica e una porzione alifatica (figura 91). Queste molecole si legano sul recettore PPAR γ e lo attivano: se, dunque, i valori di iperglicemia non sono molti alti, è possibile utilizzare l'estratto di liquirizia per avere attività ipoglicemizzante.

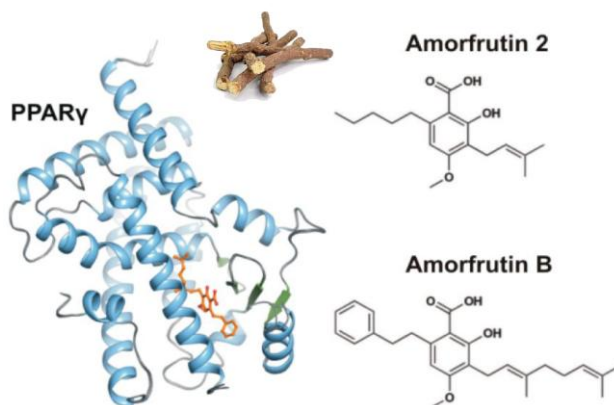


Figura 91 - PPAR γ : interazione ligando-recettore

f) Inibitori dell' α -glucosidasi

L' α -glucosidasi o maltasi è un enzima, presente nell'orletto a spazzola della mucosa intestinale, che appartiene alla classe delle idrolasi. L'enzima nell'intestino tenue determina l'idrolisi dei carboidrati complessi alimentari, in monosaccaridi, assorbibili come appunto il glucosio.

Gli inibitori di questo enzima ritardano la digestione dei carboidrati (amido, destrine, disaccaridi) e modificano l'assorbimento del glucosio nella circolazione sistemica, pertanto il picco post prandiale di glucosio plasmatico viene abbassato sia nei diabetici sia nei soggetti normali.

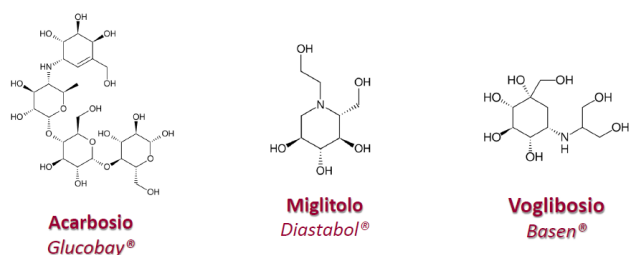
Alla classe degli inibitori dell'alfa-glucosidasi impiegati in terapia appartengono l'**Acarbosio**, molecola a struttura tetrasaccaridica di origine microbica, il **Voglibosio**, e il **Miglitololo**, derivato della desossinoirimicina, non in commercio in Italia (figure 92 e 93).

Gli inibitori dell' α -glucosidasi agiscono localmente; terminata l'azione vengono metabolizzati dalla flora intestinale ed escreti con le feci. L'acarbosio, assunto prima dei pasti, viene assorbito solo in minima parte dalla circolazione sistemica, si concentra a livello intestinale dove esplica localmente la sua azione biologica.

Sono adoperati nella cura dell'iperglicemia post prandiale in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. Gli effetti collaterali più importanti indotti da questi farmaci sono flatulenza, diarrea e rigonfiamento. Tali effetti sono indotti da un accumulo di oligosaccaridi a livello intestinale (conseguente all'inibizione enzimatica), che va incontro a fermentazione alcolica indotta dalla flora batterica intestinale.

α -glucosidasi: enzima dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue, responsabile dell'idrolisi degli α -zuccheri a glucosio

Inibitori: ammino zuccheri (inibitori competitivi) che rallentano l'idrolisi degli zuccheri determinando un minore assorbimento di glucosio



Uso: iperglicemia postprandiale in pazienti con diabete di tipo 2

Effetti collaterali: rigonfiamento, flatulenza, diarrea

Figura 92 - Inibitori α -glucosidasi

Inibitori α -glucosidasi

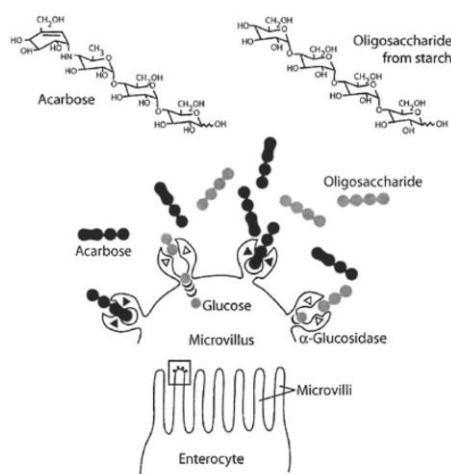


Figura 93 - Inibitori α -glucosidasi

27.6 ALTRE STRATEGIE FARMACOLOGICHE PER LA CURA DEL DIABETE

Negli ultimi anni sono state sviluppate strategie alternative per la cura farmacologica del diabete. In particolare, un primo filone si è concentrato sulla utilizzo dell'amilina umana o *Human Islet Amyloid Precursor Polypeptide* (HIAPP), un ormone polipeptidico cosecreto dalle cellule β del pancreas insieme con l'insulina, in risposta alla presenza di nutrienti saccaridici nel sangue. La glicazione dell'amilina, come per l'insulina, promuove il deposito di sostanza amiloide nelle isole di Langerhans.

L'amilina svolge numerose funzioni, tra cui:

- Inibisce la secrezione del glucagone;
- Rallenta lo svuotamento gastrico;
- Riduce l'assunzione di cibo con senso di sazietà.

Per quest'ultima funzione, l'amilina agisce su recettori ipotalamici (recettori diversi da quelli per il GLP-1) e, quindi, esercita la sua azione a livello del centro della fame, esprimendo un effetto anoressizzante. L'amilina è presente nella regolazione dell'omeostasi glicemica post prandiale, ma, come l'insulina, è carente nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2. In terapia non è utilizzata l'amilina umana nativa (che possiede una emivita di circa 5 minuti), bensì l'analogo di sintesi, la **Pramlintide**.

La **Pramlintide acetato**, analogo sintetico dell'amilide, è un peptide amilino modificato solubile, che non tende ad auto-aggregarsi in placche similamiloidi come accade per l'amilina (figura 94). La Pramlintide, agendo quale agonista dell'amilina, esplica le sue stesse funzioni: rallenta lo svuotamento gastrico, promuove la sazietà e inibisce la secrezione di glucagone glucosio dipendente. Queste particolari attività permettono di ottenere un graduale assorbimento del glucosio, evitando picchi di iperglicemia post prandiale. Studi clinici controllati su pazienti con diabete mellito di tipo 2 hanno evidenziato la riduzione dell'emoglobina glicosilata (Hb A1c) dello 0,5 - 1 %, oltre a una perdita di peso.

La Pramlintide si somministra soltanto per via sottocutanea prima dei pasti principali. Essa si lega alle proteine plasmatiche per il 60 % ed è metabolizzata ed eliminata per via renale.

La Pramlintide è impiegata nel trattamento del diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2 in associazione con l'insulina. Gli effetti avversi sono nausea, vomito e anoressia: è presente il rischio di ipoglicemia, pertanto, oltre agli accorgimenti terapeutici sui dosaggi da definire caso per caso, il medico istruirà il paziente sui segni e sintomi di questo evento.

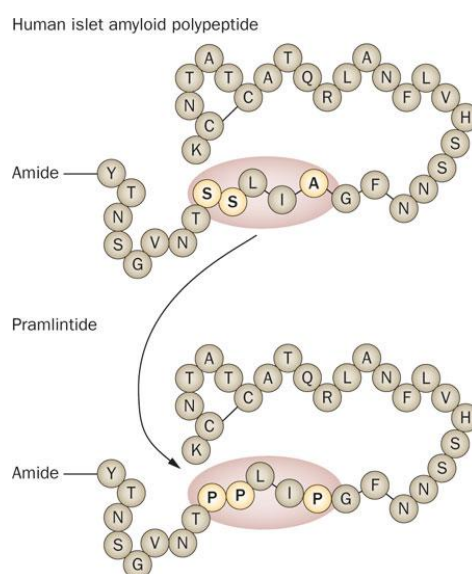


Figura 94 - Pramlintide

Un secondo filone su cui la ricerca scientifica sta investendo, è legato allo studio del **Dapagliflozin** (figura 95). Il Dapagliflozin rappresenta il primo di una nuova classe di farmaci, con un meccanismo d'azione del tutto specifico, che ha dimostrato la sua efficacia nella terapia del diabete di tipo 2. In particolare, questa molecola è un inibitore molto potente, selettivo e reversibile del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2). L'SGLT2 è espresso selettivamente nel rene e rappresenta il trasportatore predominante, responsabile del riassorbimento di glucosio dal filtrato glomerulare alla circolazione ematica. Nonostante la presenza di iperglicemia nel diabete di tipo 2, il riassorbimento del glucosio filtrato continua. Il Dapagliflozin è capace di produrre effetti significativi sia sulla glicemia a digiuno sia su quella post prandiale, riducendo il riassorbimento di glucosio renale che porta all'escrezione urinaria di glucosio. Tale escrezione di glucosio (effetto glicosurico) è osservata dopo la prima dose, è continua per un intervallo di somministrazione di 24 ore ed è mantenuta per la durata del trattamento. La quantità di glucosio rimossa dal rene attraverso questo meccanismo dipende dalla concentrazione ematica di glucosio e dalla velocità di filtrazione glomerulare. Il Dapagliflozin, inoltre, non compromette la produzione endogena normale di glucosio in risposta all'ipoglicemia, e agisce indipendentemente dalla secrezione di insulina e dall'azione dell'insulina.

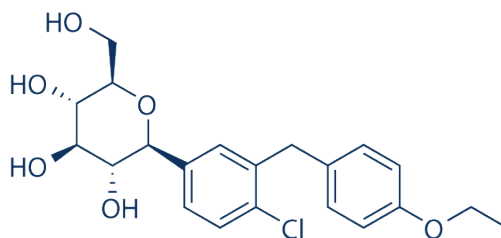


Figura 95 - Il Dapagliflozin

Capitolo Ventottesimo

Antiobesità

PUNTI CHIAVE

- ✓ Una dieta con un consumo eccessivo di nutrienti può provocare un abnorme aumento del peso corporeo, per eccessiva formazione di adipe nell'organismo. Questa patologia è detta "obesità" e, a sua volta, favorisce il manifestarsi di altre patologie come l'infarto, il diabete mellito, la sindrome metabolica, l'ipercolesterolemia, l'apnea e l'insufficienza respiratoria.
- ✓ Esistono diversi metodi per valutare il grasso corporeo, ma i più efficaci sono: il calcolo del valore di Body Mass Index (BMI), vale a dire l'Indice di Massa Corporea, e la circonferenza del girovita.
- ✓ I farmaci e i principi farmacologici utilizzati nel trattamento dell'obesità sono i seguenti: a) Anoressizzanti adrenergici; b) Anoressizzanti serotoninergici; c) Agonisti β_3 -adrenergici; d) Inibitori della lipasi pancreatica; e) Antagonisti inversi dei recettori CB₁.

28.1 INTRODUZIONE

Una cattiva alimentazione può derivare sia dall'introduzione di quantità insufficienti di sostanze nutritive, sia, al contrario, dall'introduzione di quantità eccessive: entrambe le situazioni provocano all'organismo una serie di patologie, anche gravi.

Una dieta con bassi livelli di nutrienti può indurre cecità (forte carenza di vitamina A), osteoporosi (carenza di vitamina D, di calcio e di fosfato), scorbuti (carenza di vitamina C) e il marasma infantile (carenza di proteine).

Una dieta con un consumo eccessivo di nutrienti, invece, può provocare un abnorme aumento del peso corporeo, per eccessiva formazione di adipe nell'organismo. Questa patologia è detta "obesità" e, a sua volta, favorisce il manifestarsi di altre patologie come l'infarto, il diabete mellito, la sindrome metabolica, l'ipercolesterolemia, l'apnea e l'insufficienza respiratoria.

La combinazione fra un maggiore consumo di calorie e una ridotta attività fisica, per un periodo abbastanza lungo di tempo, produce un peso corporeo eccessivo: un introito di macronutrienti superiore ai fabbisogni energetici dell'organismo, infatti, fa sì che l'eccesso di nutrienti sia conservato sotto diverse forme di deposito. Alla base dell'obesità ci sono prevalentemente fattori ambientali (stile di vita, dieta, cultura, consumo metabolico, eccetera) e, talvolta, fattori genetici che conducono all'alterazione dei meccanismi di controllo della fame e della sazietà, e alla disfunzione di meccanismi che regolano la spesa energetica (figura 2).

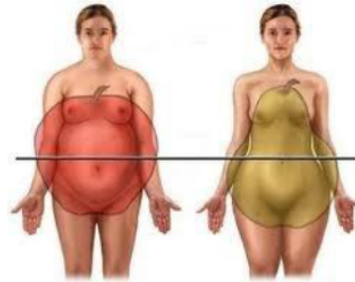
Per saperne di più Relazione tra calorie e nutrienti

I fabbisogni energetici dell'essere umano sono soddisfatti dai macronutrienti e, in particolare, dai carboidrati, dai grassi e dalle proteine. Il catabolismo di queste sostanze fornisce l'ATP necessario ai più svariati processi biochimici dell'organismo. In una situazione di equilibrio ideale, l'energia derivata dai macronutrienti (espressa in kcal/mole) è sufficiente a sostenere il metabolismo cellulare e a far funzionare l'intero organismo. In media, i carboidrati rilasciano 4.1 kcal/g, le proteine rilasciano 2.2 kcal/g, mentre i grassi liberano circa 9.3 kcal/g di energia, per cui essi hanno un'energia potenziale significativamente maggiore rispetto agli altri macronutrienti e sono spesso la fonte più frequente di calorie in eccesso associate al sovrappeso e all'obesità. Ci sono poi anche calorie endogene, derivanti dalle riserve immagazzinate. Occorre sottolineare che una caloria è tale, indipendentemente dalla fonte da cui proviene.

Tipi di Obesità:

Morfologicamente l'obesità si classifica in:

Obesità addominale, androide (tipo mela): è l'obesità in cui la maggior parte del grasso si accumula nell'addome, e viene chiamata "tipo mela" per l'associazione con la forma di questo frutto. Questo tipo di obesità è più frequente negli uomini ed è quella che di più porta il rischio di malattie degenerative tipo infarto, Diabete Mellitus, sindrome metabolica, ipercolesterolemia, apnea, insufficienza respiratoria, con conseguente maggior rischio di morte.



Obesità Ginecoide (tipo pera): sono le persone obese che accumulano il grasso principalmente in gambe, fianchi e glutei. È comune nelle donne e generalmente non si associa ai rischi che corrono i soggetti che soffrono di obesità addominale.

Figura 1 - Tipi di obesità

Fattori genetici

- **Alterazione dei meccanismi di controllo della fame e della sazietà**
- **Disfunzione dei meccanismi che regolano la spesa energetica**

Si definisce obeso un soggetto quando l'eccesso ponderale rispetto al peso ideale per l'età staturale supera il 20-25%.

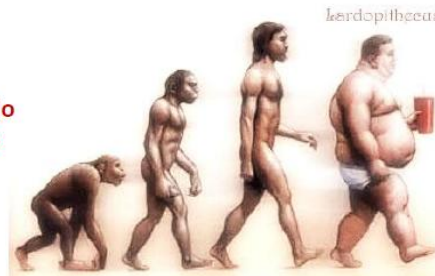


Figura 2 - Fattori genetici

Esistono diversi metodi per valutare il grasso corporeo (figura 3), ma i più efficaci sono:

- il calcolo del valore di **Body Mass Index (BMI)**, vale a dire l'Indice di Massa Corporea;
- la **circonferenza del girovita**.

Queste due metodologie sono capaci di esprimere una stima indiretta del grasso corporeo totale. Il BMI esprime il peso di un metro quadro del corpo di un individuo, ma non permette di distinguere la massa grassa da quella magra. Gli individui con un valore di BMI inferiore a 25 sono considerati normopeso, quelli con un BMI compreso tra 25 e 29.9 sono invece considerati in sovrappeso, mentre gli individui con un BMI maggiore o uguale a 30 sono da considerarsi obesi. Un valore di BMI maggiore o uguale a 40 è considerato un indice di obesità patologica (figura 4).

La misurazione della circonferenza della vita permette di valutare la presenza di grasso addominale in eccesso ed è un valido indicatore di rischio per la salute. Il girovita si misura con

un comune metro a nastro flessibile posto orizzontalmente tra la cresta iliaca e il bordo inferiore della gabbia toracica. I valori considerati pericolosi per la salute sono i seguenti:

- per le donna quando il girovita supera gli 88 centimetri;
- per gli uomini quando il girovita supera i 102 centimetri.

Misurazioni indirette dell'obesità

- **BMI:** Peso in chilogrammi diviso il quadrato dell'altezza in metri; limitazione non distingue la massa grassa dalla massa magra.
- **Circonferenza vita:** Misurazione (in centimetri) nel punto intermedio tra il bordo inferiore delle costole ed il margine superiore della pelvi. La circonferenza vita e il rapporto vita fianco misurano i depositi di grasso addominale
- Spessore delle pieghe cutanee (plicometria)
- **Bioimpedenza:** una delle metodiche più precise e veloci per la valutazione della composizione corporea
- **TOBEC** (Total body electrical conductivity) misura la conduttività elettrica del corpo

Figura 3 - Misurazione indirette dell'obesità

Body Mass Index - BMI (Kg/m²)

L'indice di massa corporea (Body Mass Index o BMI) è calcolato dividendo il peso in kg per il quadrato dell'altezza in metri, e permette d'inquadrare i pazienti in classi di gravità crescente

< 18.5	= Sottopeso
18.5 - 24.9	= Normopeso
25.0 - 29.9	= Sovrappeso
30.0 - 34.9	= Obesità classe I
35.0 - 39.9	= Obesità classe II
≥ 40	= Obesità classe III

Figura 4 - Indice di massa corporea

MORBILITÀ NELL'OBESITÀ

Sindrome Metabolica:

Insulino-resistenza, diabete, dislipidemia, ipertensione;



Malattie cardiovascolari

Neoplasie

Colelitiasi

Artrosi

Disordini psico-sociali

Apparato respiratorio:

*Insufficienza restrittiva (grandi obesi);
Apnee notturne (potenziale grave ipossia).*

Figura 5 - Morbilità nell'obesità

28.2 CONTROLLO NEURO-ORMONALE DEL PESO CORPOREO

L'obesità si associa a disordini endocrini che coinvolgono sia ormoni peptidici, sia ormoni steroidi. La causa di tali alterazioni deve essere individuata in momenti eziopatogenetici secondari all'obesità. In particolare, le evidenze scientifiche più recenti sostengono la teoria per cui si instaurerebbero delle modificazioni delle costellazioni ormonali in relazione al grasso corporeo e che regrediscono con il dimagrimento.

Da un punto di vista fisiologico, il senso della fame e della sazietà è regolato da una serie complessa di eventi e di sostanze tra cui ormoni (glucocorticoidi, insulina, colecistochinina, grelina, estrogeni, androgeni, leptina (figura 6) e neurotrasmettitori (noradrenalina, serotonina, dopamina, GABA).

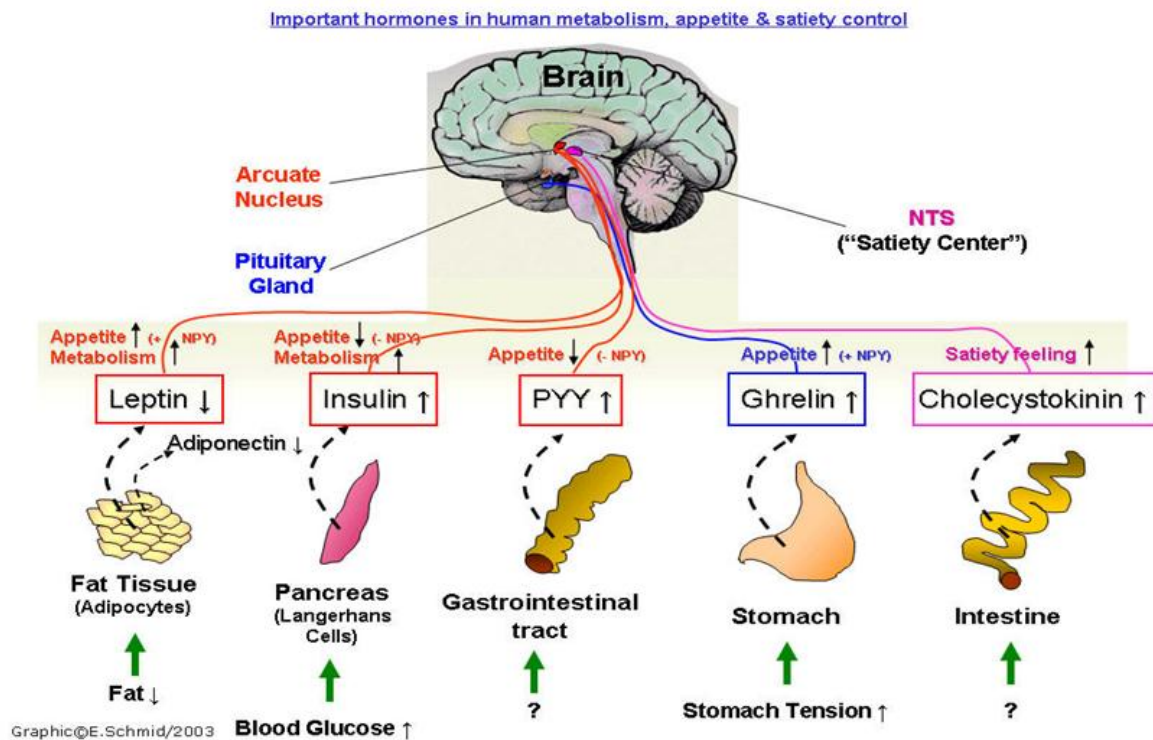
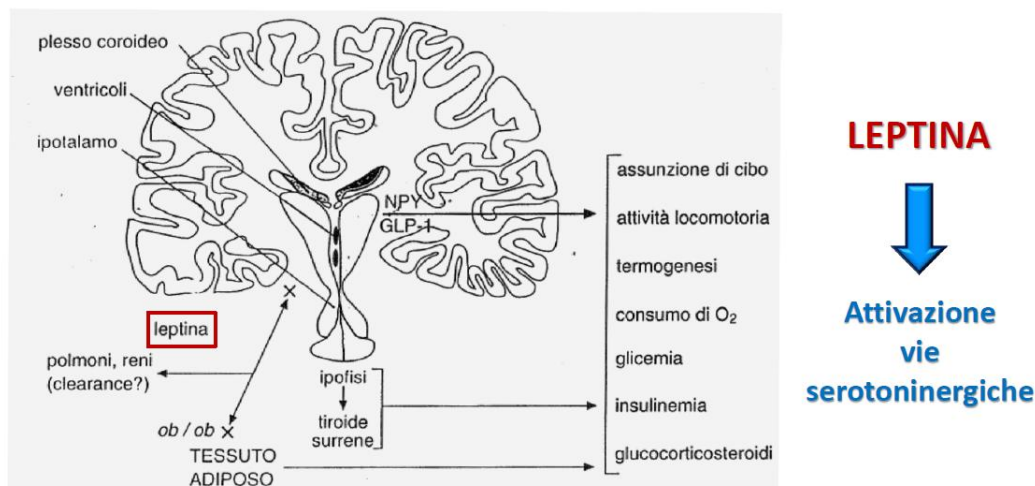


Figura 6 - Principali ormoni nel controllo dell'appetito e della sazietà

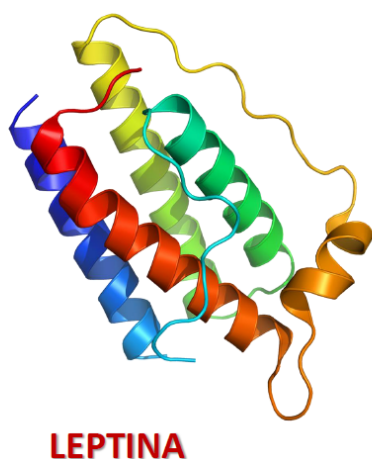
In risposta alle variazioni della glicemia, della quantità di tessuto adiposo, della temperatura corporea, del grado di riempimento dello stomaco, i segnali oressigeni e anoressigeni arrivano a livello ipotalamico in una zona chiamata neuroni del Nucleo Arcuato (ARC), che costituisce la prima stazione di integrazione, per giungere ai cosiddetti “centro della fame” e “centro della sazietà”, dove questi segnali sono elaborati e poi rinviati nelle aree periferiche dell’organismo attraverso il sistema nervoso. A seconda delle esigenze, i livelli di ormoni stimolano o meno neuroni oressigeni e anoressigeni. Quando, per esempio, le riserve lipidiche aumentano, le cellule adipose bianche accelerano la sintesi di leptina per avvertire l’ipotalamo che occorre ridurre l’assunzione di cibo e aumentare la spesa energetica in modo da favorire la riduzione del peso corporeo e della massa grassa. Al contrario, quando le riserve diminuiscono, diminuisce anche la sintesi di leptina, e si attivano neuroni oressigeni che rilasciano neuro peptide Y (figura 7).



- La **leptina** è un ormone secreto dagli adipociti in risposta allo stato nutritivo e ai livelli di insulina e glucocorticoidi
- Attraverso il legame ai suoi recettori ipotalamici, regola il rilascio di peptidi oressizzanti, come il **NPY** (Neuropeptide Y), ed anoressizzanti, come il **GLP-1** (glucagon-like peptide 1)

Figura 7 - Controllo neuro-ormonale del peso corporeo

Negli studi condotti su soggetti obesi è stato osservato che, in numerosi casi, queste persone presentano elevate concentrazioni plasmatiche di leptina. Questo dato induce a pensare che l’obesità si associ a una resistenza delle attività svolte da questo modulatore dell’appetito; per cui, i recettori ipotalamici, risultando poco sensibili all’azione dell’ormone, non riescono a recepire il messaggio di sazietà. La leptina, infatti, è in grado di attivare le vie serotoninergiche e, per questa ragione, le sostanze leptino-simili riducono il senso della fame attraverso l’aumento del tono serotoninergico. Quando un soggetto obeso tenta di dimagrire, l’ipotalamo recepisce la diminuzione di leptina e spinge l’individuo alla ricerca del cibo, la cui assunzione tuttavia non provoca quel senso di sazietà che invece si produce nei soggetti sani (figura 8).



La leptina riduce il senso della fame (effetti anoressizzanti) ed aumenta la spesa energetica, favorendo la riduzione del peso corporeo e della massa grassa.

Al contrario, quando le riserve adipose diminuiscono, gli adipociti bianchi riducono la sintesi di leptina per segnalare all'ipotalamo che occorre aumentare l'assunzione di cibo e ridurre la spesa energetica.

In condizioni normali i livelli di leptina aumentano dopo il pasto e si riducono nel digiuno prolungato.

Figura 8 - Ormone della Leptina

I farmaci e i principi farmacologici utilizzati nel trattamento dell'obesità sono i seguenti:

- a) **Anoressizzanti adrenergici**
- b) **Anoressizzanti serotoninergici**
- c) **Agonisti β_3 -adrenergici**
- d) **Inibitori della lipasi pancreatica**
- e) **Agonisti inversi dei recettori CB₁**

Gli anoressizzanti (adrenergici e serotoninergici) – conosciuti anche come “farmaci antiobesità”, o “anoressigenici”, o “agenti antiobesità”, o “soppressori dell'appetito” – sono stati i primi farmaci utilizzati per la cura dell'obesità, sebbene non possano essere assunti per periodi troppo lunghi o sostituirsi a una dieta appropriata ed equilibrata. Gli anoressizzanti sono infatti connessi a fenomeni di abuso e di dipendenza (psicologica e/o fisiologica) poiché chimicamente e farmacologicamente simili alle amfetamine. Per questo motivo, una terapia con farmaci anoressizzanti non deve superare i 6 mesi. In particolare, la terapia può continuare oltre le 12 settimane (ma, come detto, non superare le 24 settimane), quando il paziente perde peso senza subire effetti collaterali o di dipendenza; al contrario, se il paziente non perde peso la terapia deve essere, invece, interrotta subito.

I farmaci anoressizzanti attualmente disponibili si suddividono in anoressizzanti adrenergici (amine simpaticomimetiche) e anoressizzanti serotoninergici.

a) **Anoressizzanti adrenergici**

Gli anoressizzanti adrenergici (amine simpaticomimetiche) agiscono attraverso il rilascio di noradrenalina dalle vescicole di stoccaggio dei neuroni adrenergici mediante il blocco la ricaptazione della noradrenalina delle sinapsi. La noradrenalina, in questo caso, si fa interprete del segnale anoressigeno. Sebbene il meccanismo di azione delle ammine simpaticomimetiche nel trattamento dell'obesità non sia ancora del tutto noto, è stato comunque accertato che questa classe di farmaci non ha un effetto primario sul centro dell'appetito cerebrale, ma piuttosto, la soppressione dell'appetito sembra essere un effetto secondario rispetto alla stimolazione del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Questi farmaci sono approvati dalla FDA (Food and Drugs Administration) per l'uso a breve termine e comprendono la **Fentermina**, il **Dietilpropione** e il **Mazindolo**.

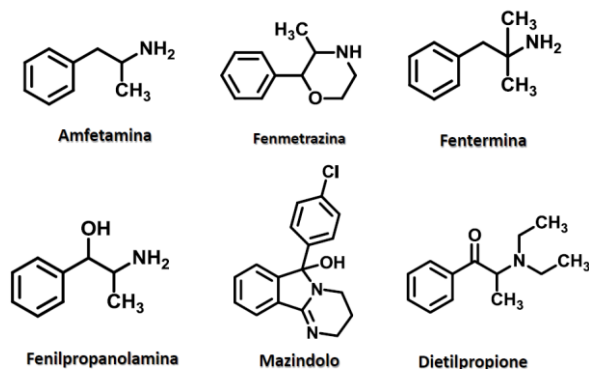


Figura 9 - Anoressizzanti adrenergici

Le amfetamine sono state per lungo tempo degli anoressizzanti di largo consumo. Questi farmaci, psicostimolanti della famiglia della fenilisopropilammina, producono un aumento dello stato di veglia e una riduzione del senso di fatica e dell'appetito. Tuttavia, le amfetamine sono state classificate come sostanze pericolose e capaci di indurre un significativo grado di dipendenza. La FDA nel 1979, dopo una serie di decessi, ne ha infatti vietato l'utilizzo nei farmaci e nei trattamenti dimagranti. Ciononostante, le amfetamine hanno costituito negli ultimi anni il punto di partenza per la sintesi di nuovi farmaci antiobesità.

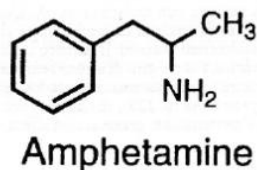
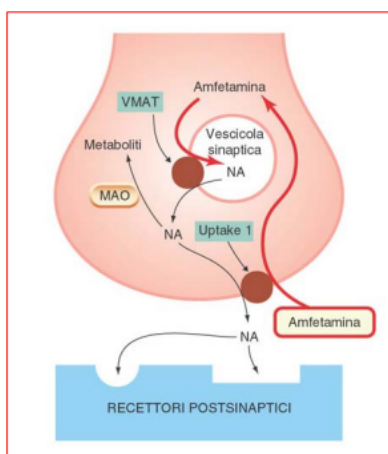


Figura 10 - Struttura generale Amfetamina

Meccanismo d'azione



L'amfetamina entra nella terminazione nervosa utilizzando il trasportatore della NA e **spiazza quest'ultima dalle vescicole** di deposito. Una parte della NA viene degradata ed **una parte esce dalle terminazioni nervose ed agisce sui recettori postsinaptici**. Anche la ricaptazione della NA è ridotta, aumentando l'azione della NA liberata.

Figura 11 - Meccanismo d'azione dell'amfetamina

Il Mazindolo, pur differenziandosi dagli analoghi delle amfetamine per essere costituito da tre cicli imidazoisindolici, ha effetti farmacologici simili a quelli delle amfetamine e a quelli degli altri soppressori dell'appetito simpaticomimetici. Il Mazindolo è un inibitore della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina, stimola il SNC e il cuore, aumentando la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna; come le amfetamine, provoca nei pazienti una diminuzione dell'appetito e un aumento del consumo di energia ma con un basso rischio di abuso e di dipendenza.

La Fenmetrazina è un farmaco stimolante, della classe delle morfoline, utilizzata in passato come soppressore dell'appetito. A causa dei suoi effetti collaterali (soprattutto connessi alla dipendenza) questo farmaco è stato ritirato dal mercato sia statunitense che mondiale. La Fenmetrazina è stata sostituita dal suo analogo la N-metilfendimetrazina, che rappresenta il profarmaco della Fenmetrazina. La Fenmetrazina, dal punto di vista strutturale è un analogo ciclico della efedrina, brevettata nel 1952 in Germania e bocciata nel 2004 dalla FDA che ha proibito la vendita di qualsiasi integratore alimentare a base di Efedra/efedrina a causa dei rischi elevati per la salute in coloro che li utilizzavano. Fra gli integratori alimentari l'efedra è divenuta un ingrediente sempre più popolare, utilizzato per perdere peso, per aumentare le prestazioni atletiche oppure, genericamente, come energizzante.

La Fenilpropanolamina è un derivato sintetico della efedrina, disponibile come soppressore dell'appetito e come decongestionante nelle patologie da raffreddamento. Nel 2005, l'FDA ha rimosso la Fenilpropanolamina dal mercato a causa di un maggiore rischio di ictus nelle donne più giovani e per il suo potenziale utilizzo nella fabbricazione illecita di amfetamine.

Il Dietilpropione è stato sviluppato nel 1958 come una molecola anoressizzante alternativa all'amfetamina e alla Fenmetrazina poiché priva sia degli effetti collaterali degli psicostimolanti, sia dei potenziali rischi di abuso, sia delle influenze negative sulla pressione arteriosa. L'effetto di soppressione dell'appetito del Dietilpropione è dovuto all'etocatinone, ovvero il suo nor-metil derivato.

b) Anoressizzanti serotoninergici

La serotonina è una molecola che regola l'umore, l'appetito e altre funzioni; gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) possono sopprimere l'appetito, aumentando il tono serotoninergico e, dunque, il senso di sazietà. Tra le molecole appartenenti a questa classe ci sono: la **Sertralina**, la **Fenfluramina** e la **Fluoxetina**.

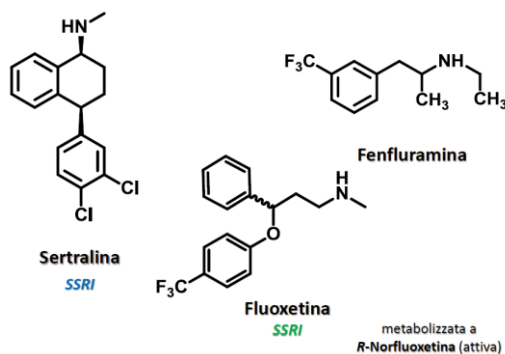
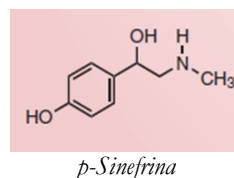


Figura 12 - Anoressizzanti serotoninergici

Per saperne di più L'arancio amaro

L'arancio amaro (*Citrus aurantium*) è una sostanza considerata capace di sostituire sul mercato prodotti a base di Efedra. L'arancio amaro contiene infatti sia l'Octopamina sia il suo metabolita, la **Sinefrina**: ambedue composti, da un punto di vista strutturale, sono molto simili all'efedrina. Diversamente dall'efedrina, la p-Sinefrina ha un gruppo (-OH) in posizione para rispetto alla catena laterale dell'etanolamina che, di fatto, impedisce l'entrata nel SNC, motivo per il quale non può essere indotto l'effetto anoressico. L'arancio amaro ha, inoltre, tutte le caratteristiche strutturali per la stimolazione diretta dei recettori periferici β -adrenergici. Tuttavia, sebbene non presenti il classico nucleo catecolico, il gruppo idrossile in para, per l'elevata affinità ai recettori β_1 del cuore, può indurre tachicardia e una maggiore forza di contrazione del miocardio che può far aumentare la pressione sanguigna, anche se non come con la stimolazione degli α recettori.



La Fenfluramina e il suo metabolita, la norfenfluramina determinano un incremento di serotonina, inibendo il trasportatore della serotonina e la sua ricaptazione dallo spazio sinaptico. In tal modo, agendo sull'ipotalamo, aumenta il senso di sazietà, con il risultato finale di raggiungere una sensazione rapida di pienezza e una conseguente perdita di appetito. Tuttavia, la fenfluramina e il suo metabolita attivo, stimolando il recettore $5HT_{2B}$ della serotonina a livello cardiaco, possono indurre una divisione cellulare non ottimale del tessuto valvolare (cardiotossicità), motivo per cui essa non è più commercializzata.

La **Sibutramina** è un profarmaco estremamente lipofilo, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina a livello di SNC. Nel 2010 è stato ritirato dal commercio a causa della tossicità polmonare. Era, infatti, responsabile, a livello periferico, di significativi effetti collaterali, quali l'ipertensione polmonare e una ridotta ossigenazione dell'emoglobina.

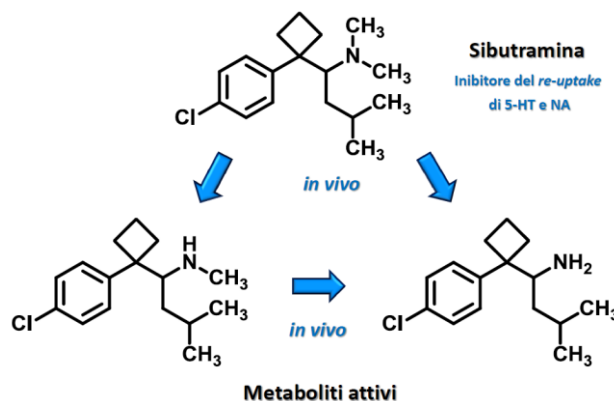


Figura 13- Anoressizzanti noradrenergici-serotoninergici

c) Agonisti β_3 -adrenergici

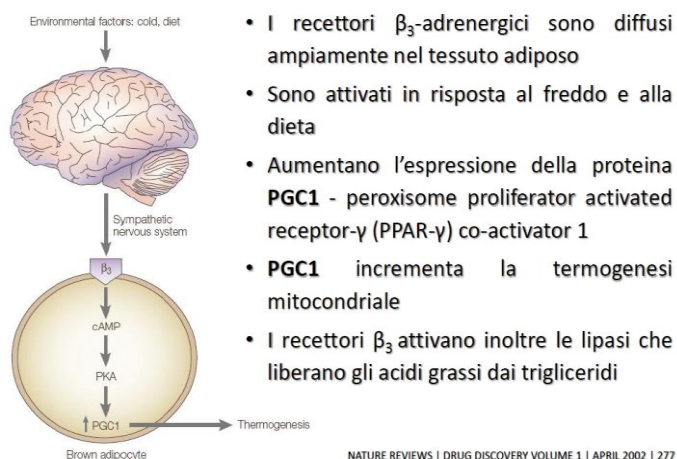
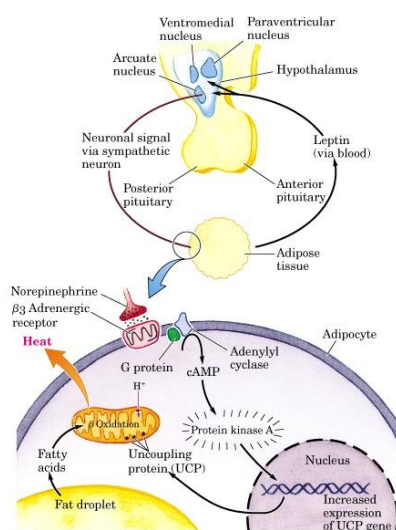
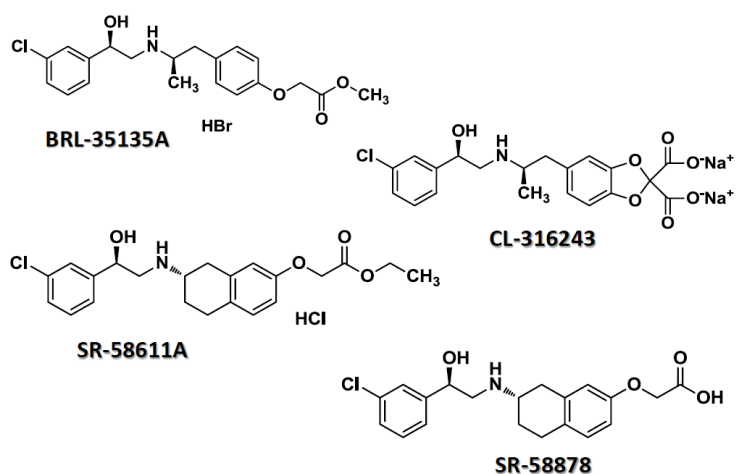
Gli agonisti β_3 -adrenergici agiscono sui recettori β_3 , ampiamente diffusi a livello del tessuto adiposo bruno. Le principali funzioni di questo tessuto sono la termogenesi, e la risposta ai cambiamenti nella dieta. Gli agonisti β_3 -adrenergici sono molecole ancora in fase di sperimentazione che potrebbero essere sfruttate nel diabete di tipo 2, nell'obesità e nei disordini della motilità intestinale (figure 14, 15, 16 e 17).



- **Contro il diabete di tipo II**
- **Antiobesità**
- **Disordini di ipermotilità intestinale**

- Alcuni composti sono in sperimentazione clinica (Fase I, II).
- Soltanto parzialmente selettivi per recettori β_3 quindi presentano effetti collaterali:
 - Tachicardia (azione β_1 -agonista)
 - Tremori muscolari (azione β_2 -agonista)

Figura 14 - β_3 -Agonisti: potenziali usi terapeutici

Figura 15 - Agonisti β_3 -adrenergiciFigura 16 - Agonisti β_3 -adrenergiciFigura 17 - Agonisti β_3 -adrenergici

d) INIBITORI LIPASI PANCREATICA

L'utilizzo dei grassi da parte dell'organismo richiede un particolare e complesso processo. Il grasso deve essere in primo luogo assorbito, poi trasportato dal flusso sanguigno ai tessuti che richiedono energia o agli adipociti (che lo conservano per i futuri fabbisogni energetici) e, infine, trasferito ai mitocondri cellulari perché, una volta ossidati, rilascino l'energia sotto forma di unità di ATP.

I grassi, infatti, a causa della loro lipofilità, non possono attraversare le membrane cellulari e, per questa ragione, sono necessarie una serie di reazioni di idrolisi e di successive esterificazioni affinché, attraverso le fasi di assorbimento-trasporto-stoccaggio, possano essere utilizzati. Dunque, i grassi attraversano l'intestino tenue dove sono emulsionati con l'aiuto degli acidi biliari e poi idrolizzati mediante l'azione della **lipasi pancreatica**. Gli acidi grassi e il glicerolo risultanti possono essere assorbiti dalla mucosa intestinale. Qui, in presenza di apoproteine e colesterolo, il grasso viene riconvertito in chilomicroni (lipoproteine costituite dall'85-92% da trigliceridi), i quali, attraverso il flusso sanguigno, raggiungono i siti di stoccaggio per diventare fonte di energia per le cellule. Questi siti sono rappresentati, per esempio, dagli adipociti e dalle cellule muscolari, il cui trasporto all'interno richiede un'idrolisi da parte delle lipasi.

Negli adipociti, il glicerolo e gli acidi grassi sono riassamblati a formare trigliceridi; nelle cellule muscolari (miociti), invece, gli acidi grassi sono ossidati a livello mitocondriale per produrre l'energia necessaria al funzionamento delle cellule stesse.

L'idrolisi enzimatica è svolta dalla lipasi pancreatica, motivo per cui quando il contenuto dello stomaco raggiunge l'intestino tenue, il pancreas libera l'enzima sulla massa alimentare, idrolizzando i vari trigliceridi.

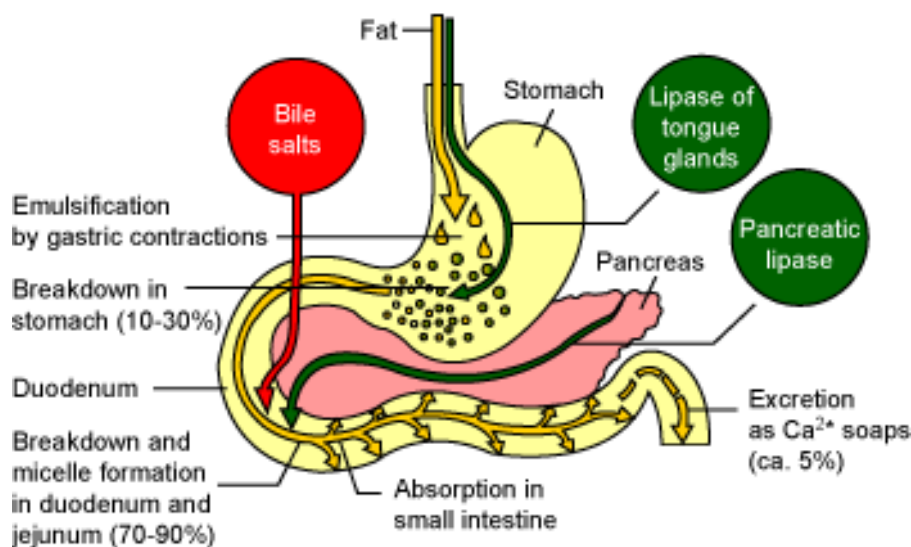


Figura 18 - Liberazione della lipasi pancreatica

Gli inibitori della lipasi pancreatica presentano come unico esponente l'**Orlistat** (detto anche Tetraidrolipostatina), derivato semisintetico della lipostatina prodotta naturalmente dallo *Streptomyces toxytricini*, il quale agisce riducendo l'assorbimento intestinale dei lipidi (figura 20).

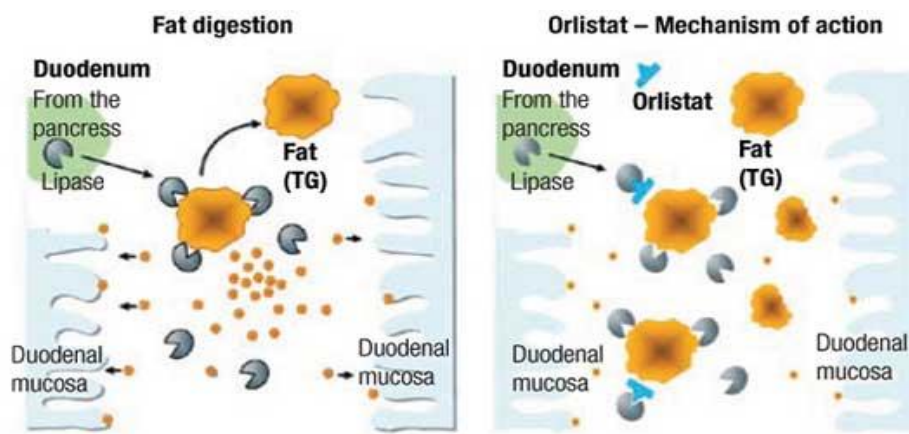


Figura 19 - Meccanismo d'azione dell'Orlistat

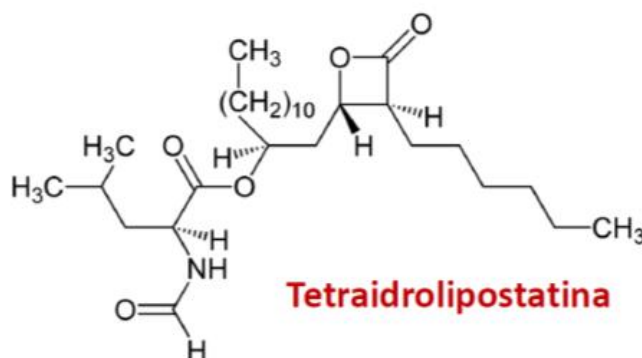


Figura 20 - Inibitori lipasi pancreatici: Orlistat

Da un punto di vista chimico, l'Orlistat presenta una catena alchilica di 6 atomi di carbonio, una catena di 10 atomi di carbonio e una catena metilen-isopropilica, le quali mimano gli acidi grassi costituenti dei trigliceridi.

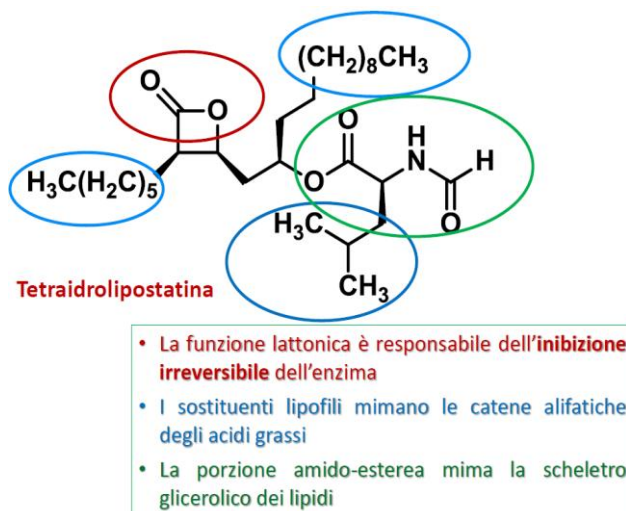


Figura 21 - Tetraidrolipostatina

Questa molecola presenta anche gruppi carbonilici (C=O) e un gruppo ammidico che mimano la porzione della glicerina e ne permettono un corretto accomodamento sul sito di legame dell'enzima. È importante sottolineare che la porzione reattiva è l'anello lattonico, che, avendo degli angoli di legame di 90°, anziché di 106°, subisce una significativa tensione angolare. Tale tensione permette, in presenza di gruppi idrossilici (-OH), l'apertura dell'anello e la formazione di un legame covalente con l'enzima, inibendolo in modo irreversibile. Gli studi sulle lipasi pancreatiche suine hanno dimostrato che è l'acilazione della serina in posizione 152 a inibire

l'attività delle lipasi, il che suggerisce un'estensione di questo meccanismo anche all'intestino umano.

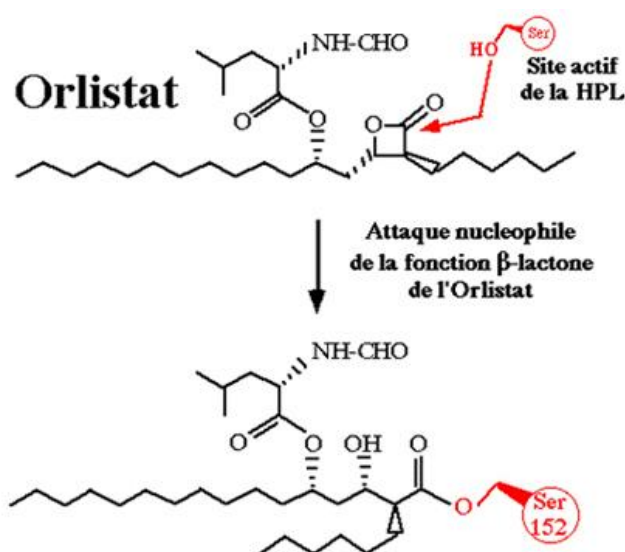


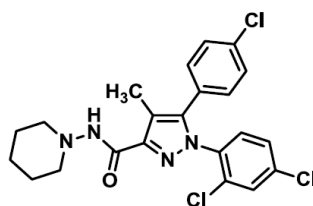
Figura 22 - Acilazione irreversibile della serina da parte dell'Orlistat nella lipasi pancreatica

Il blocco della lipasi pancreatica impedisce l'assorbimento dei trigliceridi che sono poi espulsi, come tali, con le feci. L'Orlistat riduce di 300 calorie l'apporto calorico di un pranzo. Tuttavia questo farmaco ha effetti collaterali periferici, ossia a livello intestinale, rende molto liquide le feci, con la conseguenza di dolori intestinali, mal di stomaco e una discreta flatulenza. Alcuni studi di interazione farmacologica hanno dimostrato che l'Orlistat può interferire con l'assorbimento di numerosi farmaci, quali la ciclosporina, gli antidiabetici, la levotiroxina, la warfarina e le vitamine liposolubili, a eccezione della vitamina E.

e) AGONISTI INVERSI DEI RECETTORI CB₁

Il Rimonabant, approvato come farmaco antiobesità in Europa, agisce a livello del SNC come agonista inverso dei recettori dei cannabinoidi con conseguente riduzione dell'appetito. Le preoccupazioni per gli effetti psichiatrici collaterali ne hanno tuttavia determinato il ritiro dal mercato.

Cannabinoidi: Agonisti Inversi



Rimonabant

- Agonista inverso selettivo del recettore CB₁
- Azione centrale (cervello) e periferica (tessuto adiposo)
- Riduzione dell'appetito
- Usato come anoressizzante e come farmaco per smettere di fumare
- Ritirato dal commercio: favorisce l'insorgenza di gravi sindromi depressive, finanche ad istigare al suicidio

Figura 23 - Cannabinoidi: agonisti inversi

INDICE

CHIMICA FARMACEUTICA: FARMACI SISTEMICI
dalle lezioni del prof. Ettore Novellino

SOMMARIO

VII

CAPITOLO PRIMO

Chimica farmaceutica

1.1 Introduzione	1
1.2 L'equilibrio omeostatico	1
1.3 Il farmaco	2
1.4 La somministrazione dei farmaci	5
1.5 Alcune definizioni	5
a) Principio attivo e forma farmaceutica	5
b) Farmacocinetica	6
c) Farmacodinamica	9

CAPITOLO SECONDO

Il recettore

2.1 Introduzione	13
2.2 Recettori ionotropici e recettori metabotropici	17
a) Recettori ionotropici	18
b) Recettori metabotropici	27
2.3 Neurotrasmettitori endogeni e interazione recettoriale	35
a) Acetilcolina	36
b) Dopamina	37
c) Noradrenalina e adrenalina	38
d) Serotonina	39

CAPITOLO TERZO

Il farmacoforo

3.1 Introduzione	43
3.2 Caratterizzazione del farmacoforo	45
a) Screening di prodotti naturali	45
b) Screening casuale di prodotti di sintesi	46
c) Progettazione razionale	50
d) Scoperta di nuovi farmaci attraverso l'osservazione di effetti collaterali	56
3.3 Isosteri e Bioisosteri	57

CAPITOLO QUARTO

Sedativi e Ipnotici

Farmaci ansiolitici e induttori del sonno

4.1 Introduzione	63
4.2 I farmaci che agiscono sui recettori canale	64
4.3 Farmaci sedativi e farmaci ipnotici	70
4.4 Alcoli-Fenoli	70
4.5 I barbiturici	73
4.6 Le benzodiazepine: una panoramica	80
4.7 Le benzodiazepine: la struttura	84
4.8 Le benzodiazepine: costruire un agonista parziale	87
4.9 Sostanze regolatrici del sonno	93

CAPITOLO QUINTO

Antiepilettici

5.1 Introduzione	103
5.2 Le varie forme dell'epilessia	104
5.3 Modalità d'intervento	106
5.4 Le basi neurochimiche dell'epilessia: la trasmissione GABA-ergica e la trasmissione glutammatergica	107
5.5 Le classi di farmaci antiepilettici	110
5.6 Farmaci antiepilettici attivi sulla trasmissione gabaergica	112
a) I barbiturici	112
b) Le benzodiazepine	113
c) Gli inibitori della GABA-transaminasi	114
d) Gli inibitori del trasportatore del GABA (GAT)	115
5.7 I Farmaci antiepilettici attivi sui canali del sodio e del calcio	116
a) Farmaci bloccanti dei canali del sodio	116
b) Farmaci bloccanti dei canali del calcio	119
5.8 I Farmaci attivi sul sistema glutammaergico	121
5.9 Nuovi farmaci antiepilettici a meccanismo complesso (multi meccanismo)	124

CAPITOLO SESTO

Anestetici locali

6.1 Introduzione	131
6.2 Il processo anestetico: tipologie	131
6.3 Meccanismo di funzionamento degli anestetici locali	132
6.4 Farmaci con attività anestetica locale	137
a) Amminoesteri	140
b) Amminoammidi	141
c) Amminoeteri e amminochetoni	142
d) Amminocarbammati e ammidine	142
e) Alcoli e fenoli	143
6.5 Effetti collaterali degli anestetici locali	143

CAPITOLO SETTIMO

Calcio antagonisti

7.1 Introduzione	149
7.2 Meccanismi di riequilibrio delle concentrazioni di calcio	152
7.3 Effetti indotti dai farmaci calcio antagonisti	153
7.4 Calcio antagonisti: le tre classi di farmaci	154
a) 1,4-Diidropiridine	157
b) Benzotiazepine	162
c) Fenilalchilammine	162

CAPITOLO OTTAVO

Farmaci antiaritmici

8.1 Introduzione	169
8.2 Fisiologia della contrazione cardiaca	173
8.3 Aritmie	174
8.4 Meccanismi d'azione dei farmaci antiaritmici	175
8.5 Classi di farmaci antiaritmici	176
I) Bloccanti dei canali del sodio	176
II) Antagonisti β -adrenergici (β -bloccanti)	181
III) Bloccanti dei canali del potassio	182
IV) Bloccanti dei canali del calcio (calcio-antagonisti)	184

CAPITOLO NONO

Farmaci usati nello scompenso cardiaco

9.1 Introduzione	193
9.2 Meccanismi della contrazione cardiaca	194
9.3 Approcci terapeutici	196
9.4 Glicosidi cardioattivi	197
9.5 Chimica dei glicosidi cardioattivi	200
9.6 Inibitori delle fosfodiesterasi	206
9.7 Sensibilizzatori delle miofibrille al calcio	207
9.8 Agonisti adrenergici	208
9.9 β -bloccanti	209
9.10 Farmaci antipertensivi	210

CAPITOLO DECIMO

Farmaci antianginosi

10.1 Introduzione	211
10.2 Patofisiologia dell'angina pectoris	212
10.3 Classificazione dell'angina pectoris e approcci terapeutici	214
10.4 Farmaci antianginosi	215
a) Nitrati e nitriti organici	217
b) Coronodilatatori	225
c) Attivatori dei canali del potassio	228
d) Calcio antagonisti e β -antagonisti utilizzati nel trattamento dell'angina	232

CAPITOLO UNDICESIMO

Farmaci attivi sul sistema renina angiotensina

11.1 Introduzione	237
11.2 Meccanismi di compensazione pressoria	238
11.3 I punti farmacoforici dell'angiotensina I	239
11.4 Gli ACE-inibitori	243
a) Derivati Sulfidrilici	244
b) Derivati Carbossilici	246
c) Derivati Fosfinici	249
d) Derivati Fosfonici	250
11.5 L'angiotensina II	251
11.6 Antagonisti dell'angiotensina II - Sartani	253
11.7 Farmaci inibitori della renina	258
11.8 Farmaci antagonisti dell'endotelina	260
11.9 Farmaci NEP-inibitori	261
11.10 La terapia genica dell'ipertensione	262

CAPITOLO DODICESIMO

FANS

12.1 Introduzione	267
12.2 Biosintesi delle prostaglandine	269
12.3 Ruolo fisiologico e infiammatorio delle prostaglandine	272
12.4 Attività dell'enzima ciclossigenasi	274
12.5 Classificazione e meccanismo d'azione dei FANS	279
a) Salicilati	279
b) Derivati antranilici	283
c) Derivati aril-acetici	283
d) Derivati indol-acetici	285
e) Derivati aril-propionici	289
f) Oxicami	290
g) Arilsolfonammidi	293
h) Coxib	294
i) Derivati pirazolonici e pirazolidindionici	297
12.6 Altri farmaci che agiscono sulle ciclossigenasi: il Paracetamolo	298
12.7 Selettività dei FANS	300

CAPITOLO TREDICESIMO

FAS

13.1 Introduzione	311
13.2 Meccanismo del processo infiammatorio	313
13.3 Generalità chimiche dei glucocorticoidi	315
13.4 Interazione recettoriale	317
13.5 Relazione struttura-attività dei FAS	319
13.6 FAS: le classi dei farmaci	320
a) Glucocorticoidi sistemici	321
b) Glucocorticoidi topici	322
c) Glucocorticoidi inalatori	323

CAPITOLO QUATTORDICESIMO

Analgesici narcotici

14.1 Introduzione	325
14.2 Peptidi oppioidi endogeni	329
14.3 Localizzazione dei recettori encefalinerfici	332
14.4 Alcaloidi dell'oppio	333
14.5 La Morfina	334
a) Tolleranza	336
b) Dipendenza	337
14.6 Relazioni struttura-attività della Morfina	339
14.7 Derivati oripavinici	344
14.8 Morfinani	347
14.9 Benzomorfini	349
14.10 4-fenilpiperidine	350
14.11 Piperidine-4-sostituite	354
14.12 Fenilpropilamine	355
14.13 Altri analgesici oppioidi	357
14.14 Selettività degli oppioidi	358

CAPITOLO QUINDICESIMO

Agonisti e antagonisti adrenergici

15.1 Introduzione	367
15.2 Biosintesi delle catecolammine	368
15.3 Recettori adrenergici	370
15.4 Caratteristiche di selettività recettoriale	373
15.5 Farmaci che interagiscono con il sistema adrenergico	374
15.6 Farmaci simpaticomimetici diretti sui recettori α	375
a) β -Fenilettilammine	376
b) Imidazoline	377
c) Guanidine	380
d) Altri derivati	381
15.7 Farmaci simpaticomimetici indiretti e misti sui recettori α	381
15.8 Farmaci simpaticomimetici diretti sui recettori β	382
15.9 Farmaci adrenolitici sui recettori α	387
a) β -Alcalchilammine	389
b) Tetrammine disolfuro	390
c) Imidazoline	390
d) Chinossazoline	391
e) Yohimbina e Triciclici	393
15.10 Farmaci adrenolitici sui recettori β	394
a) Derivati ariletanolamminici	394
b) Derivati arilossipropanolamminici	395
c) Antagonisti indiretti	399

CAPITOLO SEDICESIMO

Farmaci che agiscono sulla trasmissione colinergica

16.1 Introduzione	405
16.2 Sintesi, degradazione e interazioni recettoriali dell'acetilcolina	407
16.3 Relazione struttura-attività dell'acetilcolina	411
16.4 Farmaci muscarinici	412
a) Agonisti muscarinici	413
b) Inibitori dell'AChE	416
c) Antagonisti muscarinici	420
16.5 Farmaci attivi sui recettori nicotinici	427
a) Ganglioplegici	429
b) Bloccanti della placca neuromuscolare	430

CAPITOLO DICIASSETTESIMO

Farmaci attivi sul sistema istaminergico

Farmaci antiulcera

17.1 Introduzione	433
17.2 I recettori dell'istamina	434
17.3 Le classi dei farmaci istaminergici	438
17.4 Progettazione e sviluppo dei farmaci antagonisti H ₁	439
a) Derivati etilendiamminici	441
b) Derivati propilamminici o alchilamine	441
c) Derivati dell'etanolammina o eteri basici	442
d) Le Piperazine	443
e) Derivati fenotiazinici o triciclici	443
17.5 Gli antistaminici di seconda e terza generazione	444
17.6 Farmaci antiulcera	447
17.7 Analoghi delle prostaglandine	453
17.8 Antiacidi	454
17.9 Antagonisti muscarinici	455
17.10 Antagonisti H ₂	456
17.11 Inibitori di pompa protonica (PPI)	464
17.12 Antagonisti della gastrina	470
17.13 Eradicazione dell' <i>Helicobacter pylori</i>	471

CAPITOLO DICIOTTESIMO

Diuretici

18.1 Introduzione	477
18.2 Farmaci diuretici	479
a) Diuretici osmotici	480
b) Inibitori dell'anidrase carbonica	481
c) Diuretici tiazidici (e congeneri)	484
d) Diuretici dell'ansa	487
e) Diuretici risparmiatori di potassio	490
Bloccanti dei canali del sodio ENaC	490
Antagonisti dell'Aldosterone	492

CAPITOLO DICIANNOVESIMO

Neurolettici

19.1 Introduzione	501
19.2 Eziologia della schizofrenia	504
19.3 Approccio terapeutico alla schizofrenia	506
19.4 Neurolettici Tipici	509
a) Derivati fenotiazinici	509
b) Derivati tioxantenici	513
c) Derivati butirrofenonici	514
d) Derivati difenilbutilpiperidinici	516
19.5 Effetti secondari dei neurolettici tipici	517
19.6 Neurolettici Atipici	518
a) Benzamidi	518
b) 11-Piperazinildibenzazepine	519
19.7 Altri farmaci utilizzati nella schizofrenia	521

CAPITOLO VENTESIMO

Antidepressivi

20.1 Introduzione	527
20.2 Eziologia della depressione	530
20.3 Approccio terapeutico alla depressione	532
20.4 Antidepressivi di I generazione	535
a) Inibitori delle monoamminossidasi (iMAO)	535
b) Inibitori delle catetecol-O-metil-transferasi	540
c) Antidepressivi Triciclici	541
20.5 Antidepressivi di II generazione	545
a) Inibitori del riassorbimento della serotonina e della noradrenalina (SNARIs)	546
b) Inibitori del riassorbimento della noradrenalina (NARIs)	546
c) Inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina (SSRIs)	547
d) Antidepressivi adrenergici e serotoninergici specifici (NASSAs)	550
e) Inibitori del riassorbimento della dopamina e noradrenalina (NADRIIs)	552
20.6 I sali di litio	553

CAPITOLO VENTUNESIMO

Antiparkinsoniani

21.1 Introduzione	561
21.2 Eziologia del Morbo di Parkinson	564
21.3 Aspetti terapeutici del Morbo di Parkinson	570
21.4 Terapia dopaminergica	571
a) Farmaci che aumentano la sintesi di dopamina a livello del SNC	572
b) Farmaci che aumentano il rilascio e diminuiscono il re-uptake di dopamina	575
c) Farmaci che diminuiscono il metabolismo di dopamina	576
d) Farmaci agonisti dopaminergici	578
21.5 Terapia non dopaminergica	580
a) Antagonisti colinergici	581
b) Miorilassanti centrali	582
21.6 Approcci futuri al Parkinson	582

CAPITOLO VENTIDUESIMO

Stimolanti del Sistema Nervoso Centrale

22.1 Introduzione	589
22.2 Meccanismo d'azione degli stimolanti centrali	591
22.3 Stimolanti psicomotori: simpaticomimetici	592
22.4 Stimolanti psicomotori: derivati dell'amfetamina	592
22.5 Stimolanti psicomotori: la Cocaina	595
22.6 stimolanti psicomotori: la Nicotina	596
22.7 stimolanti psicomotori: le xantine	598
22.8 Psicodislettici (o sostanze psichedeliche)	599
a) Cannabinoidi	600
b) Derivati indolamminici	605
c) Fenetilammine	607
d) Altri psichedelici	608

CAPITOLO VENTITREESIMO

Ipolipidemizzanti

23.1 Introduzione	611
23.2 Aspetti generali dei meccanismi di trasporto dei lipidi	613
23.3 Dislipidemie	618
23.4 Approcci terapeutici alle dislipidemie	621
23.5 Farmaci che riducono l'ipertrigliceridemia	622
a) Fibrati	623
b) Acido nicotinico (Niacina)	630
23.6 Farmaci che riducono l'ipercolesterolemia	632
a) Statine	633
b) Resine leganti gli acidi biliari	641
c) Ezetimibe	644
d) Probucolo	646

CAPITOLO VENTIQUATTRESIMO

Antiemicranici

24.1 Introduzione	651
24.2 Trasmissione serotoninergica e il ruolo della serotonina	655
24.3 Le classi di farmaci antiemicranici	657
a) Triptani	659
b) Derivati ergotaminici	661
c) Antidolorifici	662
d) Calcio antagonisti	663
e) β -bloccanti	664
f) Antidepressivi triciclici e antagonisti serotoninergici	664
g) Lisuride e Acido valproico	665
24.4 Nuovi terapie antiemicraniche	666

CAPITOLO VENTICINQUESIMO

Antiemetici

25.1 Introduzione	671
25.2 Emesi e neurotrasmettitori	674
25.3 Classi di farmaci Antiemetici	676
a) Antagonisti dei recettori 5HT ₃	676
b) Antagonisti dei recettori D ₂	678
c) Antagonisti dei recettori muscarinici	680
d) Antagonisti dei recettori H ₁ dell'istamina	681
25.4 Altre sostanze Antiemetiche	681

CAPITOLO VENTISEIESIMO

Anestetici generali

26.1 Introduzione	683
26.2 Anestesia generale	685
26.3 Anestetici generali e preanestesia	686
26.4 Classificazione dei farmaci in anestesia generale	689
a) Ipnoinduttori	690
b) Miorilassanti	693
c) Oppioidi	694
d) Inalatori	695
26.5 Meccanismo d'azione e tossicità degli anestetici inalatori	701

CAPITOLO VENTISETTESIMO

Antidiabetici

27.1 Introduzione	705
27.2 Morfologia del pancreas	707
27.3. Ruolo fisiologico dell'insulina	709
27.4 Il diabete mellito	715
27.5 Terapia del diabete	720
a) Insulina e analoghi	723
b) Solfoniluree e glinidi	733
c) Farmaci attivi sul sistema incretinico	740
d) Biguanidi	745
e) I Tiazolidindioni	747
f) Inibitori dell' α -glucosidasi	752
27.6 Altre strategie farmacologiche per la cura del diabete	753

CAPITOLO VENTOTTESIMO

Antiobesità

28.1 Introduzione	755
28.2 Controllo neuro-ormonale del peso corporeo	758
a) Anoressizzanti adrenergici	760
b) Anoressizzanti serotoninergici	762
c) Agonisti β 3-adrenergici	763
d) Inibitori lipasi pancreatici	765
e) Antagonisti inversi dei recettori CB ₁	767

